

dermatology reports

EDIZIONE ITALIANA

2021; volume 2, n. 1

INCLUDE

Dermatology Reports
2020; volume 12, n. 2

Editor-in-Chief
Luigi Naldi

www.pagepress.org/journals/index.php/dr



ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI-VENEREOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI e della SANITÀ PUBBLICA



ALWAYS *with you*

Dermatology Reports

Edizione Italiana

Dermatology Reports è una rivista scientifica in lingua inglese, on-line open-access, indicizzata sui principali motori di ricerca, dal 2019 di proprietà di ADOI e organo ufficiale di ADOI e IMI.

L'edizione italiana pubblica aggiornamenti scientifici, rubriche e informazioni relative a quanto di rilevante accade all'interno di ADOI e della dermatologia italiana, nonché pagine dedicate a quegli aspetti umanistici, spesso trascurati, che sono alla base delle sue origini.

COORDINATORE EDITORIALE



Francesca Sampogna
Roma

COMITATO EDITORIALE



Enzo Errichetti
Udine



Luca Fania
Roma



Giovanna Galdo
Rionero in Vulture (PZ)



Fabio Massimo Gavazzoni
Brunico (BZ)



Elena Pezzolo
Vicenza



Francesco Ricci
Roma



Francesca Romano
Napoli



Michela Venturi
Cesena

REDAZIONE

Emanuela Fusinato, Managing Editor
Cristiana Poggi, Production Editor
Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani, 5
27100 Pavia, Italy
Tel: +39.0382.1549020 – Fax: +39.0382.1727454
info@pagepress.org – www.pagepress.org

Dermatology Reports

Edizione Italiana

2021; volume 2, n. 1

Indice

EDITORIALE

Francesco Cusano.....1

DERMATOLOGIA E COVID-19

Aspetti medico-legali delle condotte professionali preventive del rischio COVID-19 in ambiente professionale dermatologico privato

Valerio Cirfera, Emilio Dognini, Vito Ingordo, Giulio Ferranti, Diego Pini, Cosimo Prete, Enrico Maria Procaccini, Piergiovanni Rocchi, Giancarlo Toma, Paolo Vinci.....2

La responsabilità medica al tempo del COVID-19: quando una causa di forza maggiore o di necessità esclude la responsabilità del medico e della struttura sanitaria

Teresa Varvarà.....6

Dopo il lockdown da COVID-19 è aumentato il numero di melanomi diagnosticati tardivamente

Francesco Ricci, Luca Fania, Andrea Paradisi, Giovanni Di Lella, Sabatino Pallotta, Luciano Sobrino, Annarita Panebianco, Giorgio Annessi, Damiano Abeni.....9

BIOINGEGNERIA CUTANEA

Progetto Membrana Amniotica come medicazione biologica: validazione del processo di raccolta e di crioconservazione

Rosita Longo, Valeria Purpura, Elena Bondioli, Gilda Sottile, Patrizio Giovanni Maria Antonazzo, Claudio Feliciani, Davide Melandri.....10

FOTODERMATOLOGIA

UV e fotoprotezione

Martina Vispi, Michele Pellegrino, Riccardo Sirna, Laura Casini, Susanna Fabbroni, Luca Feci, Gabriele Maccanti, Camilla Peccianti, Chiara Pisani.....16

DERMATOLOGIA E ARTE

La strana storia della Madonna del Canonico Van der Paele di Van Eyck

Massimo Papi.....23

QUIZ CLINICI

Quiz Clinico 1

Una neoformazione papulo-nodulare al lobo dell'orecchio.....25

Quiz Clinico 2

Enigma ricostruttivo: riparazione di un difetto della commissura labiale dopo chirurgia micrografica.....26

GIOCHI

CruciDerma.....27

SOLUZIONI

Soluzione Quiz Clinico 1.....28

Soluzione Quiz Clinico 2.....29

Soluzione CruciDerma.....31

EDITORIALE

Cari soci, cari colleghi,

neanche il tempo di “battezzare” la nascita di *Dermatology Reports* ed eccoci già alle prese con il secondo numero della nostra rivista.

Qualche piccola modifica si è resa necessaria, anche e soprattutto dettata dai vostri commenti e suggerimenti. In questo numero cerchiamo pertanto di rendere **più netta e intellegibile la distinzione fra le due anime della rivista**: quella “più aristocratica”, **in inglese**, che costituisce la rivista scientifica vera e propria, on-line e open-access, forte della sua storia e del suo prestigio internazionale, nonché della sua ampia indicizzazione sui vari motori di ricerca del settore e della sua aspirazione finale ad accedere all’impact factor; e quella “più popolare”, **in italiano**, che ha lo scopo di comunicare ai nostri soci quanto di rilevante accade all’interno di ADOI e della dermatologia italiana, di fornire aggiornamenti (anche scientifici, ma non solo) su aspetti di rilievo della nostra professione, di mantenere vivo il rapporto della nostra disciplina con quegli aspetti umanistici di cui spesso ci si dimentica e che sono stati alla base delle sue origini. Intanto si vanno arricchendo di nuove collaborazioni i comitati editoriali tanto della versione originale in lingua inglese, tanto della sezione integrativa in italiano; ai colleghi un grazie di cuore per la disponibilità e un augurio di buon lavoro.

Il COVID sembra aver avvolto ogni cosa in una cappa che tutto stravolge e deforma, tuttavia le nostre vite proseguono così come le attività di ADOI e, sebbene dallo scorso editoriale siano trascorse solo poche settimane, penso che almeno due “avvenimenti” debbano essere portati alla vostra attenzione.

Il primo è **l’avvicendamento nel ruolo di tesoriere** dell’Associazione; dopo quattro anni di impegno e dedizione, **Cleto Veller Fornasa** ha “gettato la spugna” e rinunciato all’incarico. Ne prende il posto **Luca Fania**, nominato all’unanimità dal Consiglio Direttivo, cui va il nostro in bocca al lupo per un incarico ricco di incombenze e responsabilità cui siamo tuttavia certi saprà far fronte nel modo migliore nonostante la giovane età. A Cleto il ringraziamento per l’attività svolta e un caro abbraccio con l’auspicio di un futuro personale e professionale ancora ricco di soddisfazioni.

Il secondo è la notizia che un gruppetto multipartisan di nostri parlamentari si è assunto l’onere di tentare di portare **la psoriasi nell’ambito del piano nazionale delle cronicità**. L’evento merita il giusto rilievo, a prescindere dall’esito finale della manovra, perché fornisce al mondo dermatologico una serie di indicazioni su come e dove dirigere i propri sforzi. Il tentativo di portare la psoriasi nell’ambito del piano nazionale delle cronicità è stato concepito in sedi diverse dalle società dermatologiche, sebbene esse siano state correttamente e opportunamente invitate a sostenere l’iniziativa con ruoli e spazi adeguati. D’ora in poi sarà però il caso che le istituzioni dermatologiche si facciano in prima persona promotrici di iniziative tese a sostenere la dignità della specialità e dei cittadini che ad essa si affidano, ovviamente nel rispetto e d’intesa con tutti i possibili protagonisti coinvolti nel processo, in primis le rappresentanze dei pazienti. Una visione strategica del ruolo delle associazioni dermatologiche si impone e va affidata a mezzi mediatici e politici adeguati ai nostri giorni; ADOI si sta muovendo chiaramente in questa direzione.

Francesco Cusano

Aspetti medico-legali delle condotte professionali preventive del rischio COVID-19 in ambiente professionale dermatologico privato

Valerio Cirfera,¹ Emilio Dognini,² Vito Ingordo,³ Giulio Ferranti,⁴ Diego Pini,⁵ Cosimo Prete,⁶ Enrico Maria Procaccini,⁷ Piergiovanni Rocchi,⁸ Giancarlo Toma,⁹ Paolo Vinci¹⁰

¹Dermatologo, Copertino (LE); ²Dermatologo, Istituto clinico San Rocco, Ome (BS); ³Dermatologo, Distretto 6 ASL TA, Taranto; ⁴Dermatologo e Anatomopatologo, Roma; ⁵Dermatologo, PSI Barra, ASL NAI, Napoli; ⁶Avvocato, Foro di Lecce; ⁷Dermatologo, Clinica Dermatologica, Università "L. Vanvitelli", Napoli; ⁸Dermatologo Medico legale, Bologna; ⁹Medico legale, Maglie (LE); ¹⁰Avvocato, Foro di Milano, Italia

Riassunto

L'attuale devastante emergenza pandemica da COVID-19 ha riportato in evidenza da una parte l'importanza della prevenzione del rischio infettivologico e dell'altra gli aspetti medico-legali relativi alle condotte sanitarie professionali ed extra professionali, finalizzate al contenimento dei contagi, che sono di particolare interesse anche nell'ambito dell'attività professionale dermatologica. Poiché è fuor di dubbio che la prevenzione sia la via maestra da percorrere in campo medico, questo lavoro è dedicato alle possibili conseguenze medico-legali e giuridiche, qualora sia evidenziata e/o contestata una prestazione professionale sanitaria effettuata in difetto dei dovuti comportamenti e delle misure preventive del rischio di trasmissione del virus negli studi professionali e/o negli ambulatori privati.

Introduzione

Gli aspetti preventivi che devono essere presi in considerazione negli studi ed ambulatori riguardano le misure di protezione per gli operatori (medici, personale sanitario e non sanitario), per i pazienti (modalità di arrivo, permanenza, uscita dall'ambulatorio), l'organizzazione del lavoro, la messa in sicurezza e la rimodulazione degli spazi di lavoro, la guida per il corretto uso dei DPI (dispositivi di protezione individuale), il triage, l'igiene, la disinfezione e la sanificazione ambientale.¹⁻³ Tutti questi aspetti riguardano la sicurezza individuale e pubblica, così come previsto dalla legge 8 marzo 2017, n. 24 riguardante "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie". La predetta legge è stata sostanzialmente presa come riferimento dal Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità COVID-19 n. 2/2020,⁴ e successivamente dai vari Decreti del Presidente del

Consiglio dei Ministri (DPCM) susseguitisi fino ad oggi. La disciplina dermatologica è particolarmente interessata dal problema, sia dal punto di vista della prevenzione, essendo caratterizzata da attività a rischio di trasmissione respiratoria del virus (si pensi agli interventi e ai trattamenti sul viso), che dal punto di vista clinico: è stato osservato infatti che la cute è uno dei possibili organi bersaglio della malattia.

Prestazione sanitaria negli studi e/o ambulatori dermatologici nell'era COVID-19

Oggi più che mai, in un momento così drammatico generato dal SARS-CoV-2, la sicurezza dal rischio biologico costituisce una priorità assoluta, al punto che potrebbero essere facilmente criticati e finanche legalmente contestati tutti quei comportamenti sanitari viziati da una colpa procedurale ed organizzativa, ovvero interessati dall'omissione, parziale o totale, delle strategie e delle misure di prevenzione del rischio infettivologico nei suoi vari momenti (rischio di contagio, infezione e successivo sviluppo della malattia). Eventuali eventi sfavorevoli che si realizzino nell'ambito di strutture sanitarie semplici (studi professionali) o più complesse (ambulatori), pubbliche o private, accreditate o libero professionali, potrebbero essere oggetto di attenzione socio-mediatrica e giuridica. Ciò potrebbe portare a conseguenze non solo in campo disciplinare ed amministrativo, ma anche a responsabilità di rilievo legale civile e/o penale (Figura 1), allorquando dovesse essere comprovato il nesso di causalità tra la condotta ritenuta errata e per questo pregiudizievole, l'evento dannoso e la realizzazione consequenziale del danno alla persona, il così detto danno biologico.^{5,6} Adesso più che mai, per realizzare un'ottimale prestazione sanitaria, non è più sufficiente approfondire il massimo impegno professionale esigibile, se questo è disgiunto da una congrua organizzazione delle procedure e da un adeguato corredo tecnologico-strumentale ambulatoriale.^{7,8}

Corrispondente: Valerio Cirfera, Via Dante, 34, Copertino (LE), Italia.
Tel.: +39.3398956856.
E-mail: valeriocirfera@libero.it

Raccomandazioni comportamentali per la prevenzione di errori e di contestazioni

Informazione

Il rapporto medico-paziente, per considerarsi ottimale, non può prescindere da una comunicazione interattiva empatica e da uno scambio bidirezionale di informazioni corrette, chiare ed esaustive. Ciò è il presupposto essenziale per la prevenzione di equivoci e malintesi e del buon esito della prestazione sanitaria, anche in termini prevenzione del rischio biologico.^{9,10}

Nella fase pandemica attuale un primo step informativo è rappresentato dal pre-triage telefonico, eseguito a cura del medico o di personale collaboratore adeguatamente istruito, finalizzato ad eliminare - o quanto meno ridurre - il rischio di far accedere allo studio un paziente potenzialmente portatore dell'infezione da SARS-CoV-2. In tale evenienza, in prima istanza, diventa indicata per il paziente l'esecuzione di tamponi nasofaringei antigenici a rapida risposta. Nel pre-triage sarà inoltre fornita ai pazienti l'informazione sui comportamenti e sulle procedure da rispettare in sala d'attesa, allo scopo di evitare rischiosi assembramenti.

All'atto della visita è consigliabile che la fase anamnestica sia perfezionata dalla sottoscrizione responsabile da parte del paziente di un'autodichiarazione, da cui si evincano la consapevolezza del proprio attuale stato di salute e le informazioni ricevute sui comportamenti e condotte preventive da adottare nello studio e fuori di esso. Siffatta autodichiarazione è un documento privato con valore anamnestico-clinico, coperto da segreto professionale e trattato come dato personale e sensibile da conservare in cartella clinica. Esso ha una valenza probatoria di buona pratica clinica, per cui, in caso di contestazioni di "malpractice" di qualsivoglia natura, può costituire uno degli elementi di tutela, quale prova dell'adempimento contrattuale dell'operatore circa la sicurezza nei confronti del rischio biologico. Le metodiche e procedure di video-visita e in generale di telemedicina, benché indiscutibilmente innovative e utili in siffatti contesti emergenziali, non sono tuttavia da intendersi come sostitutive della visita medica in presenza, se la stessa può essere effettuata. Quest'ultima andrebbe sempre privilegiata e la telemedicina dovrebbe essere considerato un supporto o una integrazione di essa, come ad esempio nei controlli clinico-terapeutici.¹¹ La dermatologia è forse la specialità "più visiva" in medicina,¹² e per questo è idealmente adatta alla telemedicina.

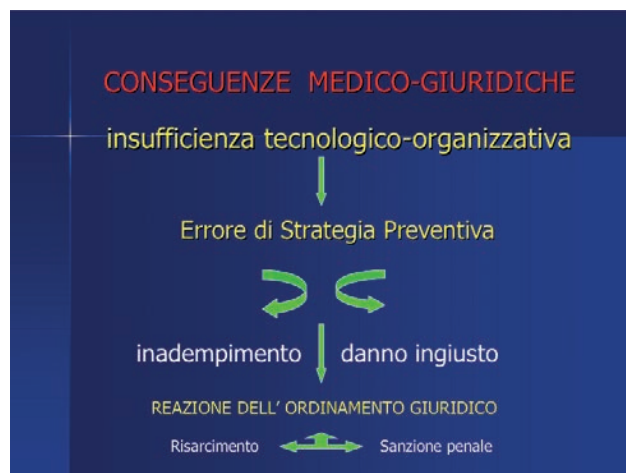


Figura 1. Conseguenze medico-giuridiche.

Tuttavia, la telemedicina non è scevra da criticità, sia di natura tecnica (si pensi alla definizione delle immagini), sia di natura clinica che medico-legale. Ad esempio, vanno adeguatamente presi in considerazione il consenso informato, la privacy e la sicurezza dei dati dei pazienti,¹³ oltre all'onere della ripartizione della responsabilità in capo agli operatori, in caso di errore.

Aspetti medico legali e igiene e sicurezza degli ambienti professionali

Uno degli aspetti medico-legali più salienti, riguardante gli studi medici libero professionali ed ambulatoriali in questo periodo di pandemia, discende dall'omissione - totale o parziale- del mantenimento di ottimali condizioni igieniche e di sicurezza. In particolare, vanno evidenziate le eventuali violazioni o l'inosservanza delle disposizioni di legge e delle raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità sull'igienizzazione e sulla sanificazione ambientale, volta all'abbattimento della carica microbiologica, in questo caso in particolare della carica virale.^{14,15}

Conoscenza e valutazione dei rischi

La valutazione e l'aggiornamento dei rischi dell'ambiente di lavoro da riportare nel documento apposito, denominato D.V.R. (Documento di Valutazione dei Rischi), costituisce un vero e proprio obbligo da parte del titolare dello studio/ambulatorio, sancito dal T.U. n. 81/2008 per i soggetti titolari di attività complesse e interventistiche - nonché prevedibilmente rischiose - che si avvalgano di uno o più collaboratori e/o dipendenti, sia sanitari che amministrativi. Il documento di valutazione dei rischi dovrà essere debitamente compilato, datato e firmato dal datore di lavoro.

Profili di responsabilità professionale di interesse giuridico

In termini medico-legali il concetto di responsabilità assume quasi sempre una connotazione negativa ed è espressione di una condotta errata dell'operatore, anche se non sempre il concetto di errore è sintomatico di colpa e fonte di responsabilità; quest'ultima, comunque, dovrà essere sempre dimostrata. I profili di responsabilità professionale (commisiva od omissiva) del dermatologo non si discostano sostanzialmente da quelli tipici del medico in generale, con apprezzabili differenze a seconda del ruolo e delle funzioni espletate nel particolare contesto lavorativo in cui egli opera.

Responsabilità civile

È richiamata dal Codice Civile agli art. 1176, 1218, 2236, 2229 e segg., 2043 e 2056 ed è coperta da un contratto di assicurazione. Classicamente essa ricorre nel momento in cui il danno cagionato si ripercuota negativamente sul patrimonio del soggetto leso, il quale ha per questo il diritto di essere risarcito, in base all'art. 2043 c.c. che così recita: "Qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno" (Figura 2), se egli non dimostra che l'inadempimento (omissione della messa in atto delle strategie di prevenzione del rischio prevedibile) o il ritardo di esso è stato determinato da impossibilità della prestazione, derivante da causa a lui non imputabile.

Responsabilità penale

La responsabilità penale ricorre qualora il comportamento del

medico, nell'esercizio delle sue funzioni professionali, presenti gli estremi di reato, oppure violi alcuni divieti imposti per legge. La responsabilità penale è sempre personale ai sensi dell'art.27 della Costituzione e presuppone la capacità di intendere e di volere come in campo civile, ossia presuppone un'azione cosciente e consapevole, regolata dall'art. 185 del Codice Penale. Nel caso in cui lo stato di salute del paziente subisca un peggioramento determinato dall'attività sanitaria (nel caso specifico anche per insufficienza delle strategie preventive verso il SARS-CoV-2), il medico rischia di essere accusato di lesioni personali colpose, ex art. 590 c.p. e, in caso di decesso del lavoratore, di omicidio colposo, ex art. 589 c.p. Difficilmente, invece, potrà configurarsi a carico del medico, una responsabilità per epidemia colposa, cagionata mediante la diffusione di germi patogeni (artt.452 e 438 c.p.), profilo che presuppone un fatto commissivo, come ad esempio quello che può essere imputabile ad un soggetto cosiddetto "untore", cioè che consapevolmente diffonde "aerosol" infetti. Il profilo di responsabilità preventiva tipico del sanitario, invece, è quello omissivo, così come più volte affermato dalla stessa Cassazione.¹⁶

Nesso causale

È il momento fondamentale della metodologia investigativa medico-legale perché esprime il giudizio di appartenenza di un fatto illecito al suo autore, in termini che di volta in volta possono essere di possibilità aleatoria, probabilità percentuale, di quasi certezza e certezza assoluta; costituisce, quindi, il filtro, la "condicio sine qua non", per stabilire ciò che è risarcibile da ciò che non lo è, ciò che è indennizzabile e, in ambito penale, l'accertamento della colpevolezza. In altre parole, affinché l'infortunio sia indennizzabile, il danno alla persona sia risarcibile o il reato di lesioni e/o di omicidio colposo sanzionabile, dovrà essere dimostrata la sussistenza di una correlazione, di un rapporto o nesso di causa, tra la condotta contestata - di tipo omissivo, in questa sede - (antecedente obbligato o causa), l'evento dannoso e il danno (effetto della causa o evento) da essa cagionato (Figura 3), ad un grado di certezza assoluta o "al di là di ogni ragionevole dubbio"

in campo penale e "con più probabilità che non" in campo civile. In caso di realizzazione di danno biologico a carico del paziente o del lavoratore per omissione delle strategie preventive del rischio in ambito lavorativo, elemento decisivo per poter affermare la sussistenza del nesso causale fra l'attività lavorativa e l'infezione è la prova dell'avvenuto contatto della persona danneggiata con un soggetto positivo al test e la successiva positivizzazione del test virale nell'individuo danneggiato stesso. In ambito COVID-19 tale prova non sarà facile da fornire, atteso che in moltissimi casi non sono stati nemmeno eseguiti esami scientificamente idonei a dimostrare l'avvenuto contagio. In considerazione dell'ampia diffusione del virus negli ambienti, poi, sarà difficile accertare se lo stesso sia stato contratto nello studio a causa di specifiche omissioni del suo titolare oppure se al di fuori di esso. Il nesso causale è enunciato dall'art. 40 del c.p., che, al primo capoverso, così recita: "nessuno può essere punito per un fatto preveduto dalla legge come reato, se l'evento dannoso o pericoloso, da cui dipende la esistenza del reato, non è conseguenza della sua azione od omissione". Il secondo capoverso invece interessa il concetto del profilo di responsabilità cardine del tema che in questa sede si tratta, ovvero l'omissione di un comportamento dovuto - in questo caso l'aver disatteso le norme di contenimento - in quanto specifica: "Non impedire un evento, che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale e cagionarlo".

Colpa generica e specifica

La colpa medica omissiva, di cui si discute, è di ordine generico, se permeata e cagionata dai criteri classici dell'imperizia, negligenza e imprudenza, oppure di ordine specifico, se discende dalla violazione di norme e regole statuite e acclarate nella specifica problematica. Tali norme e regole sono stabilite non solo dal punto di vista scientifico sulla base di linee guida (che comunque nel caso specifico sono carenti), ma anche sulla base delle disposizioni normative, le quali sono state già citate nel presente lavoro (ex artt. 17, 28 e 29 del D. Lgs. 81/2008, il DPCM del 9 Marzo 2020 e seguenti).

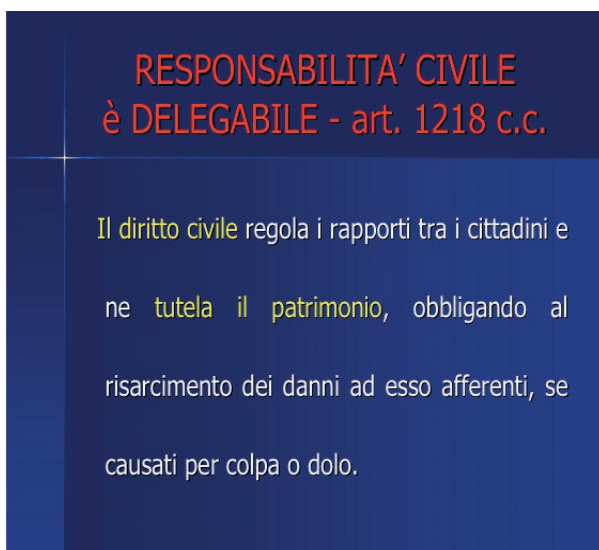


Figura 2. La responsabilità civile.

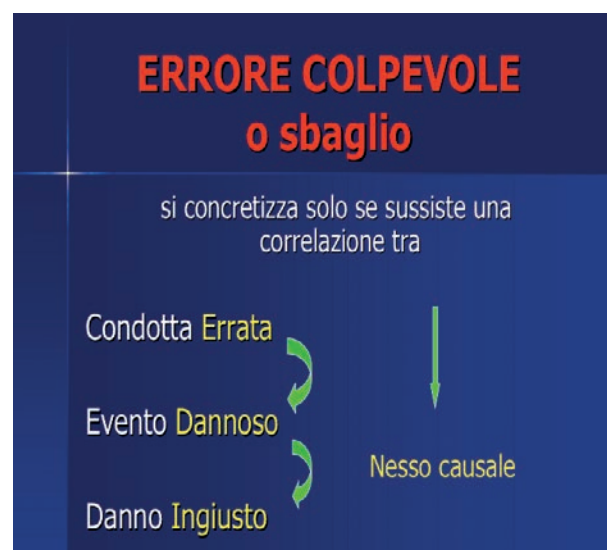


Figura 3. L'errore colpevole.

Responsabilità amministrativa durante l'emergenza COVID-19

Il Servizio Sanitario Nazionale per mezzo delle ASL vigila sul corretto svolgimento delle attività sanitarie e sulle condizioni di igiene e sicurezza delle strutture destinate allo svolgimento delle stesse (D.L. 231/2001). L'esercizio delle libere professioni sanitarie è disciplinato dalle leggi e regolamenti dello Stato, in ragione dello svolgimento di un servizio di pubblica necessità nei confronti dei cittadini, in modo da intervenire adeguatamente sulle eventuali situazioni emergenti, ritenute di pregiudizio per la salute e la sicurezza degli assistiti. In relazione alle misure di emergenza SARS-CoV-2, a seguito del D.L. 23 febbraio 2020 n. 6 e successivi decreti attuativi, per la violazione delle disposizioni straordinarie, ivi contenute, sono previste specifiche sanzioni amministrative, pecuniarie e/o interdittive ai sensi del D.L. 231/2001, a cui si rimanda per approfondimenti, fino a sanzioni penali, se il fatto costituisce reato (art. 650 c.p.)

Difesa del sanitario

Nel caso in cui al sanitario dovesse essere contestata una presunta "malpractice preventiva", essenziale sarà essere pronti a dimostrare che l'eventuale pregiudizio derivatone è dipeso da cause estranee alla condotta professionale personale o all'organizzazione dell'ambiente di lavoro, ovvero che non sono stati commessi errori di superficialità e disattenzione nell'applicazione e nella messa in atto delle opportune strategie di prevenzione e protezione da SARS-CoV-2. A supporto e prova della tesi difensiva, elemento indispensabile è costituito dalla tracciabilità e dalla documentazione delle azioni compiute secondo buona pratica professionale, in linea con i criteri normativi e medico-legali di diligenza e accortezza. Si dovrà dimostrare di aver effettuato un corretto triage, ove si sia potuto eseguire, di aver sensibilizzato i propri pazienti ai temi della prevenzione e di aver assolto all'obbligo delle dovute informazioni in merito, anche attraverso la cartellonistica esposta in studio; si allegnerà la cartella clinica ben redatta, ivi incluso il documento di autodichiarazione del paziente e il rilievo della sua temperatura corporea all'atto della visita, si comproverà di essere in regola con la formazione dei propri collaboratori e dipendenti e di avere messo in atto tutte le ulteriori procedure di sicurezza dell'ambiente di lavoro, riportate nel D.V.R., soprattutto se l'attività dermatologica è di rilievo interventistico.

Conclusioni

In era COVID-19 l'attività sanitaria è sotto i riflettori normativi dello stato e sotto il giudizio dei cittadini. L'attenzione è alta sulle misure che contrastano il rischio della diffusione del virus, in difetto od omissione delle quali possono determinarsi uno o più profili di responsabilità professionale. Affinché l'atto medico – in questo caso omissivo – sia contestabile, è necessario che tra esso e l'eventuale pregiudizio psico-fisico derivatone sia dimostrato un nesso causale, da comprovare "oltre ogni ragionevole dubbio" in ambito penale e "con più probabilità che non" in ambito civile.

Bibliografia

1. Vademecum SIDeLF sulle strategie di prevenzione del rischio di contagio da Co.Vi.D.19. Disponibile da: <https://www.sidelf.it/wp-content/uploads/2020/04/Vademecum-sulle-Possibili-strategie-igienico-anti-covid-19-STESURA-DEFINITIVA.pdf>
2. Monfrecola G, Micali G, Fabbrocini G, et al. Indicazioni per la riapertura degli studi dermatologici privati. Disponibile da: <https://www.sidemast.org/blog/indicazioni-per-la-riapertura-degli-studi-dermatologici-privati>.
3. Monfrecola G, Micali G, Fabbrocini G, et al. Back to work from lockdown: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDEAST) and the Italian Forensic Dermatologic Society (SIDeLF). *G Ital Dermatol Venereol* 2020;155:381-3.
4. Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2020. Indicazioni ad "interim" per un utilizzo razionale dei dispositivi di protezione da infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Disponibile da: <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>.
5. Decalogo SIMLA (Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni) sul danno biologico: "lesione temporanea e/o la menomazione permanente dell'integrità psico-fisica della persona, suscettibile di accertamento e valutazione medico-legale". Atti delle IV Giornate Estensi di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Riccione e Ferrara, 2001
6. D.Lgs. n. 38/2000, art. 13, c. 1. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.66 del 20.3.2000. Suppl Ord n. 47
7. Ministero della Salute. Evoluzione del servizio sanitario nazionale: le strategie per lo sviluppo. Disponibile da: http://www.salute.gov.it/resources/static/pubblicazioni/evoluzione_servizio_sanitario.pdf
8. Rossi Mori A. Sanità 4.0: come portare a sistema la tecnologia nel Servizio sanitario nazionale. *Agenda Digitale*. Disponibile da: <https://www.agendadigitale.eu/sanita/sanita-4-0-come-portare-a-sistema-la-tecnologia-nel-servizio-sanitario-nazionale/>
9. Legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante "Norme in materia di consenso informato". *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.12 del 16.1.2018.
10. Lanciano G. Cassazione Civile, III Sez., Sentenza n. 29709/2019. *Miolegale.it*. <https://www.miolegale.it/sentenze/cassazione-civile-iii-29709-2019/>
11. Ministero della Salute. Telemedicina. Linee di indirizzo nazionali. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2129_allegato.pdf
12. Massone C, Wurm EMT, Soyer HP. *Teledermatology*. *G Ital Dermatol Venereol* 2008;143:213-8.
13. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di Deontologia Medica 2014, artt. 78 e 79. Disponibile da: <https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/codice-deontologia-medica-2014-e-aggiornamenti.pdf>
14. Governo e sindacati. Protocollo condiviso di regolamentazione delle misure per il contrasto e il contenimento della diffusione del Covid-19 negli ambienti di lavoro. 14.03.2020. Disponibile da: <https://www.fim-cisl.it/wp-content/uploads/2020/03/Protocollo-condiviso-sicurezza-lavoro.pdf>.
15. Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. D.lgs. 81/2008. Testo unico sulla salute e sicurezza sul lavoro. *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 30.4.2008. Suppl Ord n. 108.
16. Felicioni S. Cassazione Penale Sez. IV, sentenza n. 9133 del 12.12.2017. Disponibile da: <https://archiviodpc.dirittopenaleuomo.org/upload/1078-cass91332018.pdf>.

La responsabilità medica al tempo del COVID-19: quando una causa di forza maggiore o di necessità esclude la responsabilità del medico e della struttura sanitaria

Teresa Varvarà

Avvocato, Foro di Salerno, Italia

La pandemia che sta flagellando il mondo intero sta influenzando, inevitabilmente, le prestazioni dei sanitari, esponendoli a giudizi di responsabilità qualora si ravvisasse una fattispecie di errore medico ai danni di un paziente affetto da Covid-19, ma considerate le condizioni in cui operatori e responsabili sanitari stanno lavorando esponendosi in prima persona al contagio, sarebbe profondamente ingiusto ritenerli responsabili penalmente o civilmente e, per questo motivo, appare opportuno tutelarli da possibili attacchi sotto il profilo della responsabilità professionale.

Purtroppo il rischio giudiziario del personale medico è sempre più crescente, già si assiste ai primi tentativi di richieste di risarcimento danni e condanne e, per questo motivo, occorre un intervento normativo specifico in materia.

In via generale la Legge Gelli Bianco (n.24/2017) impone a chi esercita la professione sanitaria con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, di attenersi alle raccomandazioni previste dalle linee guida e, in mancanza, alle buone pratiche clinico-assistenziali. Di conseguenza, se l'evento si verifica per imperizia, la punibilità è esclusa qualora siano state rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida o dalle buone pratiche clinico-assistenziali (sempre che risultino adeguate alla specificità del caso).

La scienza medica si è trovata impreparata a fronteggiare il Covid 19 in quanto virus sconosciuto e, attualmente, sebbene stiamo affrontando già la seconda ondata di contagi e siano stati messi a punto anche dei vaccini, molti ancora sono gli interrogativi a cui la medicina sta cercando di dare una risposta, non avendo avuto tempo di delineare le raccomandazioni e le buone pratiche a causa della velocità con cui il virus si è propagato. Per questo motivo, si è chiesto al legislatore di delineare quanto prima le condotte soggettive di errore doloso da parte dei medici affinché acquisiscano una preparazione che consenta loro di muoversi con diligenza anche in condizioni di operatività perennemente emergenziali, in un contesto caratterizzato da: una patologia fino a ieri sconosciuta, assenza ed incertezza di studi scientifici, scarsità di risorse disponibili, una insufficiente organizzazione sia in merito alle terapie da adottare, che alla carenza di strumentazione, dispositivi di protezione individuale, posti letto in terapia intensiva e personale sanitario.

Il compito del legislatore, quindi, è quello di delineare nel contesto pandemico le ipotesi e le circostanze in cui è invocabile l'imperizia e i casi in cui la forza maggiore escluda la responsabilità del sanitario.

Art. 2236 cod. civ. (Responsabilità del prestatore d'opera) – Forza maggiore

Fatta eccezione che in ipotesi di dolo o colpa grave, è esclusa la responsabilità del prestatore d'opera per i danni cagionati nell'esecuzione di una prestazione implicante "la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà". Quindi, in presenza di casi non adeguatamente studiati dalla scienza, sperimentati dalla pratica, caratterizzati dall'incertezza sui corretti sistemi diagnostici e terapeutici da adottare, si invoca l'eccezionalità di cui all'art. 2236 cod. civ. che trova applicazione qualora, in assenza di linee guida o buone pratiche, la terapia prescelta non abbia portato alla guarigione, ma anche in ipotesi di imperizia dei medici non specializzati in infettivologia assunti per sopperire alle carenze di organico nel contesto emergenziale. Non dimentichiamo, infatti, che nel tentativo di far fronte alla carenza di organico, si è fatto ricorso, su base volontaria, ad operatori sanitari disponibili nella struttura, ma privi della specializzazione necessaria al tipo di attività medica prestata, nei cui confronti non può essere avanzata alcuna richiesta di risarcimento, atteso che il loro coinvolgimento è teso a fronteggiare la carenza di soggetti disponibili e qualificati.

Lesione del diritto al consenso informato – Forza maggiore

In periodo di pandemia, la forza maggiore esclude la responsabilità del sanitario anche in presenza di lesione del diritto al consenso informato. La regola generale vuole che il paziente, prima di essere sottoposto a trattamento sanitario, debba prestare consenso, perché la volontà espressa è il presupposto che legittima l'atti-

Corrispondente: Teresa Varvarà, Avvocato, Foro di Salerno, Italia.
E-mail: mariateresavarvara@libero.it

vità sanitaria. Nel caso in cui, però, un paziente affetto da Coronavirus, giunto in ospedale, venga sottoposto a trattamento d'urgenza, in assenza di preventiva informativa da parte del medico, il diritto di autodeterminazione non trova applicazione perché l'assoluta urgenza non rende possibile chiedere il consenso e, quindi, il medico andrà esente da responsabilità qualora in assenza.

Art.2050 cod. civ. Responsabilità per l'esercizio di attività pericolose – Forza maggiore

L'attività del medico, nell'ambito della somministrazione di farmaci sperimentali, può essere classificata pericolosa. Pertanto, il sanitario/danneggiante per non incorrere in una condanna dovrà dimostrare di aver adottato tutte le misure idonee a evitare il danno e, in caso di pregiudizio derivante da somministrazione di un farmaco "off-label" o di ricorso a terapia sperimentale, provare che, a causa della carenza di indicazioni terapeutiche per trattare il Coronavirus, non si è potuto fare a meno di somministrarlo – ovviamente - sotto stretta sorveglianza in relazione alla cura e all'andamento e alla evoluzione della malattia.

Danno derivante da somministrazione di farmaci off-label – Forza maggiore - Legge Di Bella

L'art. 3, L. 94/98 sulla sperimentazione, privacy e preparazioni magistrali (Legge Di Bella), afferma il principio in base al quale il medico può prescrivere medicinali autorizzati per diverse indicazioni terapeutiche, vie e modalità di somministrazione rispetto a quelle ufficialmente previste. Più precisamente, mentre al primo comma, impone al medico di attenersi "alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità", al comma successivo, ferma restando la diretta responsabilità del sanitario, gli lascia la facoltà, previa informazione del paziente e acquisizione del consenso informato, di "impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata" se ritenga che, in base a dati scientifici documentabili, il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione, purché tale impiego sia noto e conforme alla letteratura scientifica accreditata in campo internazionale. Pertanto, in fase pandemica, nel caso di danno biologico al paziente derivante da somministrazione di farmaci off-label, utilizzati nel contesto emergenziale in assenza di univoche indicazioni terapeutiche, è consentito il ricorso alla forza maggiore, per escludere il fatto illecito.

Responsabilità delle strutture sanitarie – Danno da "disorganizzazione"

La responsabilità delle strutture sanitarie si concretizza non solo in riferimento alle prestazioni mediche in senso stretto che dovrebbero essere garantite da personale medico, ausiliario e paramedico con specifiche competenze in situazione di urgenza, ma anche in relazione a prestazioni, come ospitalità, ristorazione, custodia dei pazienti, disponibilità di attrezzature adeguate e sicu-

rezza degli impianti, preparazione di medicinali. In piena pandemia, soprattutto nella prima fase, i medici sono stati chiamati a prendere decisioni difficili e ad agire sotto tensione, obbligati a destreggiarsi tra la tempestività delle cure, le aspettative di malati e dei loro familiari e l'opportunità di scelte terapeutiche difensive. Molti sono stati i casi in cui il decesso, o l'aggravamento della patologia siano derivati da una carenza organizzativa delle strutture sanitarie che in assenza, loro malgrado, di un piano pandemico nazionale aggiornato, si sono trovate in affanno non riuscendo a far fronte o procedendo a ricoveri tardivi in terapia intensiva. Per questo motivo si è invocato un danno da "disorganizzazione" configurabile laddove la struttura, violando lo standard medio di organizzazione ed efficienza, difetti di un adeguato numero macchinari specifici necessari per la prestazione sanitaria in stato di emergenza, di un certo numero di personale specializzato, non abbia garantito la sicurezza dell'ambiente ospedaliero e sia impreparato nella custodia e protezione dei pazienti più vulnerabili.

Danno da infezioni nosocomiali - Art. 1218 cod. civ. – Responsabilità del debitore

Altra ipotesi è quella delle infezioni nosocomiali riportate dai pazienti che, ricoverati per patologie diverse, durante la degenza abbiano contratto il Covid-19 a causa di carenze organizzative. In questo caso più che una responsabilità medica, si configura una fattispecie di responsabilità sanitaria che coinvolge diverse figure.

La struttura sanitaria risponde, ai sensi dell'art.1218 cod. civ. sia di danni patiti dal paziente in conseguenza di infezioni nosocomiali contratte durante la degenza, a causa dell'inadeguatezza della struttura che dell'operato dei dipendenti e dei collaboratori di cui si sia avvalsa.

In questa ipotesi resta a carico del danneggiato la prova dell'esistenza del contratto, dell'aggravamento della situazione patologica, del nesso di causalità con l'azione e il comportamento omissivo del personale della struttura. La struttura, invece, qualora provasse di avere agito nel rispetto delle linee guida e di avere seguito tutta la prassi prevista in presenza di pazienti contagiosi, sarà sollevata dall'obbligo risarcitorio. Pertanto, sarà suo onere dimostrare, innanzitutto, che l'evento lesivo è stato determinato da una circostanza impreveduta ed imprevedibile, in secondo luogo che la prestazione è stata eseguita diligentemente e, per fare ciò, non sarà sufficiente la semplice produzione di protocolli di sterilizzazione tesi alla sanificazione degli ambienti, ma occorrerà provare di aver adottato tutte le cautele e precauzioni possibili atte a scongiurare un eventuale contagio, garantito la sanificazione costante degli ambienti, dei mezzi e del personale infermieristico e medico, l'isolamento tempestivo del paziente contagioso e l'adozione di tutte le misure di protezione per evitare il diffondersi del contagio.

Art.590 sexies c.p. – Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario

È esclusa la responsabilità penale per gli operatori sanitari incorsi nei delitti di omicidio colposo o lesioni personali colpose, qualora l'evento morte, o lesione, si sia verificato a causa di imperizia e a prescindere da qualsiasi gradazione della colpa, siano state rispettate le raccomandazioni contenute nelle linee guida o le best practices, purché adeguate al caso di specie. Quindi (tenuto conto della sentenza Mariotti), il sanitario risponderà a titolo di colpa,

per morte o lesioni personali derivanti dall'esercizio di attività medico-chirurgica nell'ipotesi in cui: l'evento si sia verificato per colpa (anche lieve) da negligenza o imprudenza; per colpa (anche lieve) da imperizia, quando il caso concreto non è regolato dalle raccomandazioni delle linee-guida o dalle buone pratiche clinico-assistenziali; per colpa (anche lieve) da imperizia nella individuazione e nella scelta di linee-guida o di buone pratiche clinico-assistenziali non adeguate alla specificità del caso concreto; per colpa grave da imperizia nell'esecuzione di raccomandazioni di linee-guida o buone pratiche clinico-assistenziali adeguate, tenendo conto del grado di rischio da gestire e delle speciali difficoltà dell'atto medico.

L'impiego di medici non specializzati in pneumologia o rianimazione messi in corsia senza preliminare corso di formazione, la somministrazione di cure non conformi agli standard che hanno cagionato morte o lesioni ai pazienti, la mancanza di misure di

sicurezza quale l'isolamento dei pazienti, il divieto di visita per i familiari, il mancato utilizzo di dispositivi di protezione, l'insufficiente sanificazione degli ambienti, sono circostanze che potrebbero configurare una responsabilità a carico della struttura sanitaria. In realtà tutte queste ipotesi di punibilità colposa appaiono eccessive rispetto alla situazione emergenziale e all'incertezza scientifica nella quale un numero insufficiente di personale medico-infermieristico specializzato è stato chiamato a operare in una fase pandemica caratterizzata da carenza di posti di terapia intensiva ed assenza di linee-guida certificate e di buone pratiche clinico-assistenziali non ancora delineate attesa la novità della patologia.

Per questo motivo, tenuto conto della emergenza sanitaria, si auspica un intervento normativo ad hoc che, limiti la responsabilità penale alla sola colpa grave, riferendo tale limite non solo all'imperizia, ma anche all'imprudenza ed alla negligenza.

Dopo il *lockdown* da COVID-19 è aumentato il numero di melanomi diagnosticati tardivamente

Francesco Ricci, Luca Fania, Andrea Paradisi, Giovanni Di Lella, Sabatino Pallotta, Luciano Sobrino, Annarita Panebianco, Giorgio Annessi, Damiano Abeni

Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS, Roma, Italia

Negli ultimi decenni l'incidenza complessiva del melanoma ha mostrato un aumento nella maggior parte dei paesi europei. Proporzionalmente sono in aumento tutte le varianti cliniche di melanoma (Superficial spreading, nodulari, lentigo maligna, etc), tuttavia è stato osservato un particolare incremento per i melanomi sottili (<1 mm di spessore di Breslow) e per i melanomi *in situ*. Probabilmente la diffusione dell'esame dermatoscopico dei nevi, una maggiore consapevolezza della popolazione e gli screening della pelle hanno consentito un riconoscimento più precoce del melanoma cutaneo, determinando un particolare incremento delle diagnosi di melanomi sottili, in assenza di una diminuzione proporzionale della malattia in stadio avanzato o dei melanomi più spessi. A causa della pandemia da COVID-19, alcune attività mediche programmate sono state rinviate, sia per direttive nazionali sia per la preoccupazione dei pazienti che avevano timore a recarsi in ospedale. All'inizio di giugno 2020, dopo diverse segnalazioni aneddotiche di lesioni pigmentate clinicamente più gravi del solito abbiamo deciso di testare se i nuovi casi di melanoma osservati presso la Melanoma Unit dell'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI) di Roma fossero effettivamente più gravi dopo la fine del *lockdown* rispetto a prima.

I dati sono stati estratti dai registri di anatomia patologica dell'IDI di Roma. I melanomi sono stati suddivisi in tre gruppi: melanoma a diffusione superficiale, melanoma a diffusione superficiale con nodulo di crescita verticale e melanoma nodulare; inoltre abbiamo registrato se fosse presente o meno l'ulcerazione. Abbiamo considerato il periodo dal 1° gennaio 2020 al 6 giugno 2020, suddividendolo in 3 sotto-periodi:

- Pre-lockdown*: dal 1° gennaio al 9 marzo;
- Lockdown*: dal 10 marzo al 3 maggio;
- Post-lockdown*: dal 4 maggio (quando le misure restrittive sono state progressivamente allentate) al 6 giugno (data dell'ultimo intervento chirurgico per il quale erano disponibili i risultati patologici finalizzati all'analisi dei dati).

Durante i 158 giorni del periodo di studio, sono stati diagnosticati un totale di 237 casi di pazienti con melanoma primitivo: 128 (54,0%) erano maschi, l'età media era di 57 anni. Il numero medio di diagnosi di melanoma al giorno era: 2,3 nella fase *pre-lockdown* (in linea con le nuove diagnosi giornaliere osservate presso il nostro Istituto nel 2018 e nel 2019), 0,6 durante il *lockdown* e 1,3 dopo il *lockdown*. Sebbene la proporzione di melanomi *in situ* non sia cambiata nelle tre fasi pandemiche (circa il 24%, valore molto vicino a quelli osservati

negli anni 2018-19), nella fase di *post-lockdown* abbiamo osservato un aumento significativo dei melanomi più severi (ovvero nodulari, ulcerati e *superficial spreading* con crescita nodulare). L'Odd Ratio per i melanomi nodulari nelle fasi *post- vs. pre-lockdown* è 5,5 (IC 95% esatto, 1,3-25,1), per melanomi superficiali *spreading* con crescita nodulare è 3,9 (IC 95% esatto, 0,9-16,7) e per melanomi ulcerati è 4,9 (IC al 95% esatto 1,4-17,3). Quando si osserva lo spessore di Breslow, c'è un aumento significativo dello spessore medio: da 0,88 (IC 95%, 0,50-1,26) nel *pre-lockdown* a 1,96 nella fase *post-lockdown* (IC 95%, 1,16-2,76). Stratificando lo spessore di Breslow per sesso e gruppi di età si osservano aumenti significativi nei maschi (da 0,96 a 2,70) e nei gruppi di età più avanzata (sopra i 50 anni di età). Nel nostro studio pubblicato sulla rivista Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology abbiamo complessivamente osservato un aumento significativo della gravità dei nuovi casi di melanoma diagnosticati dopo la fine del *lockdown* da COVID-19. Questo aumento era evidente sia nelle caratteristiche cliniche delle lesioni (in termini di proporzione di melanomi nodulari e ulcerati) sia nello spessore di Breslow, essenzialmente con un raddoppio dei valori per tutti questi fattori. Il ridotto spessore medio di Breslow osservato durante il *lockdown* (0,66 mm) e l'alta percentuale di melanomi *in situ* diagnosticati, potrebbe indicare che proprio le persone più "attente alla salute" abbiano proseguito gli screening rispetto ad altre categorie di soggetti che potrebbero aver sottovalutato la gravità del problema. Sebbene il nostro database non abbia incluso caratteristiche demografiche come il livello d'istruzione, la categoria maggiormente coinvolta dai melanomi più severi sembrerebbe essere quella dei maschi, in particolare con più di 50 anni di età. Altri studi, in altri contesti e possibilmente in collaborazioni multicentriche, potrebbero far luce sul fatto che si sia trattato di un fenomeno isolato o più diffuso. Sebbene sia troppo presto per valutare le conseguenze di tale ritardo diagnostico, se questo problema dovesse essere trascurato, i dermatologi e i loro pazienti in futuro potrebbero pagare un prezzo più alto in termini di morbilità e mortalità da melanoma.

Commento dell'articolo

Ricci F, Fania L, Paradisi A, et al. Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: Increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:e778-9.

Corrispondente: Francesco Ricci, Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS, Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma, Italia.
E-mail: f.ricci@idi.it

Progetto Membrana Amniotica come medicazione biologica: validazione del processo di raccolta e di crioconservazione

Rosita Longo,^{1,4} Valeria Purpura,² Elena Bondioli,² Gilda Sottile,³ Patrizio Giovanni Maria Antonazzo,³ Claudio Feliciani,¹ Davide Melandri²

¹Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma; ²Centro Grandi Ustionati/Dermatologia Cesena (FC), Banca della Cute della Regione Emilia-Romagna, Ospedale Bufalini, AUSL Romagna, Cesena; ³U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Bufalini, Cesena; ⁴U.O.C. Dermatologia di Ravenna, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna, Italia

Riassunto

La membrana amniotica umana (Human Amniotic Membrane - HAM) rappresenta, in virtù delle sue proprietà biostimolanti, trofiche e riparative, un'innovativa medicazione la cui efficacia nel favorire la guarigione di ferite di cute, mucose e tessuti molli è stata ampiamente dimostrata da numerosi studi. Tuttavia, nonostante il grande vantaggio in termini di efficacia clinica e l'ampia disponibilità a costi contenuti, al momento attuale la HAM è scarsamente disponibile a livello nazionale come prodotto di banca certificato che possa essere per una distribuzione su larga scala.

L'obiettivo di questo progetto è mettere a punto un protocollo per la produzione di una medicazione biologica di comprovata efficacia, che rispetti gli standard di sicurezza e di qualità previsti dalle linee guida vigenti per l'utilizzo di tessuti a scopo di trapianto. Tutte le fasi del processo produttivo (raccolta, processazione, convalida e stoccaggio) vengono effettuate con procedure aseptiche al fine di preservare la sterilità del tessuto e utilizzando un protocollo finalizzato a massimizzare la vitalità cellulare e l'integrità strutturale. I test di validazione infatti dimostrano la completa sterilità del tessuto, la conservazione della vitalità cellulare con valori paragonabili alla HAM di controllo fresca non congelata e la preservazione dell'integrità strutturale. Questi risultati vanno a confermare quanto è già stato riportato in letteratura sulla crioconservazione come metodica ideale per la preservazione ottimale delle proprietà della HAM.

Introduzione

La Medicina Rigenerativa, o bioingegneria tissutale, è una branca multidisciplinare della medicina che si occupa di rigenerazione di cellule e tessuti con lo scopo di ripristinarne forma e funzione mediante l'utilizzo di biomateriali e/o cellule progettati

e realizzati in laboratorio per mimare, una volta trapiantati sul paziente ricevente, quelli presenti fisiologicamente nel nostro organismo.¹ A questo scopo si avvale dell'utilizzo di cellule staminali, fattori di crescita e materiali biocompatibili naturali o sintetici eterologhi (matrici ovvero scaffolds) dotati della capacità di stimolare la proliferazione e migrazione delle cellule inducendo quindi la guarigione del tessuto danneggiato.²

Gli annessi fetali, generalmente scartati dopo il parto, non solo rappresentano una ricca fonte di cellule staminali ma possono anche essere utilizzati come scaffolds per la medicina rigenerativa.³ La membrana amniotica umana o amnios (Human Amniotic Membrane - HAM), che costituisce la porzione più interna della membrana amnio-coriale, è un tessuto ricco di cellule staminali, fattori di crescita e citochine.⁴ Grazie alle sue proprietà trofiche, riparative e biostimolanti è stata utilizzata come medicazione biologica per il trattamento di ustioni e ferite fin dall'inizio del XX secolo.^{5,6} Inoltre, in virtù della struttura architettonica e della biocompatibilità, funge da sostituto biologico ideale in grado di ospitare le cellule e promuoverne l'accrescimento e il differenziamento.⁴

Da una metanalisi pubblicata da Haugh *et al.* ove vengono comparati 596 articoli che si occupano dell'utilizzo della HAM nel trattamento delle ulcere nel piede diabetico si evince che questa determina in tutti i casi un aumento della velocità di guarigione.⁷ Da altre pubblicazioni è emerso che la sua applicazione in casi di ustione di 2° e 3° grado (20%-40% del BSA) determini una riduzione del tempo di guarigione, della sintomatologia algica e della frequenza di infezione rispetto al controllo.⁸

L'utilizzo della HAM in diversi settori della medicina, tra cui la dermatologia nel trattamento delle ferite cutanee croniche a varia eziologia è una pratica ormai consolidata da anni.⁹⁻¹¹ Tuttavia, allo stato attuale, la complessità del procedimento di produzione, compresi la conservazione e le attività relative alla tracciabilità, rendono difficile la produzione su larga scala e la distribuzione di questo prodotto di Banca a livello nazionale, essendo

Corrispondente: Rosita Longo, Sezione di Dermatologia, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna, AUSL della Romagna, Viale Randi 5, 48121 Ravenna, Italia.

Tel.: +39.3280709399.

E-mail: rosita.longo@auslromagna.it

possibile la produzione solo a cura di Banche dei tessuti autorizzate dal centro nazionale trapianti (CNT). L'obiettivo di questo lavoro è quello di confezionare un prodotto di comprovata efficacia, che rispetti gli standard di sicurezza e di qualità previsti dalle linee guida vigenti per l'utilizzo di tessuti a scopo di trapianto. Secondo la letteratura, la crioconservazione è, tra tutte le metodiche di conservazione testate finora, quella che consente di mantenere intatte in maniera più efficiente sia la vitalità cellulare che le proprietà strutturali del tessuto.^{12,13} In considerazione di ciò e del fatto che la Banca della Cute dell'Emilia Romagna (RER) dispone di spazi adeguati alla sua conservazione (settore di criobiologia) abbiamo deciso di mettere a punto un protocollo per preparare una HAM crioconservata. Questa innovativa medicazione biologicamente attiva è sovrapponibile per molte delle sue caratteristiche ad altri prodotti biologici processati, convalidati e distribuiti dalla Banca della Cute RER [la cute omologa crioconservata, il derma de-epidermizzato (DED) e la matrice omologa dermica acellulare (acronimo MODAC)] e consentirebbe di ampliare il ventaglio dell'offerta di prodotti per il trattamento di ferite cutanee e mucose.

L'intero processo produttivo (reperimento, processazione, convalida e conservazione) è stato condotto dall'U.O. Centro Grandi Ustionati dell'Ospedale M. Bufalini in collaborazione con l'U.O. Dermatologica dell'Università di Parma, dalla Banca Regionale della cute RER, con la cooperazione dell'Unità Operativa di Ostetricia-Ginecologia dell'Ospedale M. Bufalini di Cesena, da cui provengono le donazioni di HAM.

Materiali e metodi

La membrana amniotica umana: anatomia e proprietà

La HAM costituisce la porzione più interna della membrana amnio-coriale, una struttura ovulare in cui sono racchiusi l'embrione/feto in fase di sviluppo e il liquido amniotico. Di origine trofoblastica, le sue cellule presentano soltanto antigeni di classe I del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) rendendolo un tessuto a bassa immunogenicità⁴ che non viene rigettato ma riassorbito in circa 10 giorni dopo l'applicazione. Macroscopicamente si presenta come una pellicola trasparente molto sottile (circa 0,02- 0,5 mm), resistente ed elastica (Figura 1). È costituita

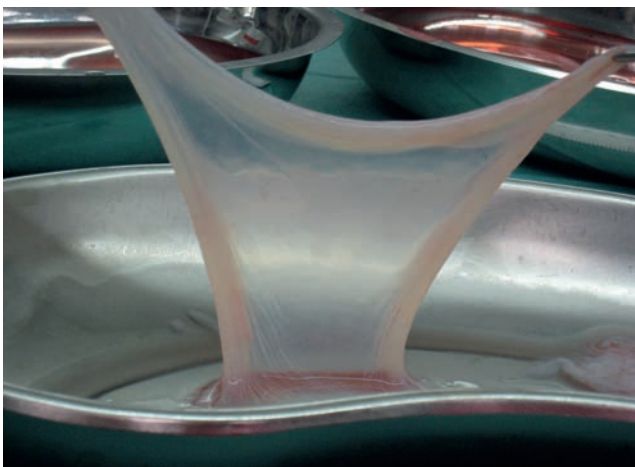


Figura 1. Membrana amniotica dopo il lavaggio in soluzione fisiologica (primo step della lavorazione).

dallo strato epiteliale, dove sono ubicate le cellule amniotiche epiteliali (AECs, cellule staminali), dalla membrana basale (MB) e dallo stroma avascolare (strato compatto, strato di fibroblasti e strato spugnoso).¹⁴

La HAM è ricca di cellule mesenchimali amniotiche e di AECs che oltre ad avere la capacità di auto rinnovarsi e differenziarsi nelle tre linee differenziate germinative,¹⁵ producono le proteine della matrice extracellulare, numerose citochine e fattori di crescita.¹⁶

Le AECs sono cellule staminali perinatali e presentano una efficienza di clonazione comparabile alle cellule staminali embrionali umane che sono pluripotenti,¹⁷ senza il rischio di formare teratomi in vivo e senza porre problematiche di tipo etico.

La MB grazie al suo spessore, tra i maggiori tra tutte le membrane del corpo umano, è la porzione che maggiormente conferisce alla HAM la resistenza meccanica e l'integrità strutturale necessarie a garantire un supporto al feto durante la gestazione e a renderla una medicazione biologica molto resistente. Lo stroma avascolare costituisce lo scheletro fibroso della HAM che favorendo la migrazione delle cellule epiteliali e l'adesione delle cellule epiteliali basali la rende il substrato ideale per l'adesione e la crescita delle cellule staminali.⁴

La HAM, in quanto sostituto biologico naturale, presenta il grosso vantaggio di avere una struttura architettonica quasi identica al tessuto che si vuole ricostituire garantendo un potere riepitelizzante maggiore e un effetto più naturale.

La HAM è dotata di proprietà riepitelizzanti, antinfiammatorie, antifibrotiche, angiogenetiche, batteriostatiche, immunomodulanti e meccaniche.

La riepitelizzazione è favorita dalla produzione di numerosi fattori di crescita tra cui il fattore di crescita epidermico (EGF), il fattore di crescita cheratinocitario (KGF) e il fattore di crescita dei fibroblasti (bFGF)¹⁸ la cui espressione è conservata anche dopo la procedura di crioconservazione della HAM a -80°C.

La riduzione dell'infiammazione tissutale si realizza mediante il sequestro di cellule infiammatorie e l'induzione della loro apoptosi, la modulazione della produzione di attivina e la presenza di molecole ad effetto antinfiammatorio quali la lattoferrina, il transforming growth factor-beta (TGF- β), antagonisti dei recettori dell'interleuchina-1 (IL-1) e la presenza di acido ialuronico.¹⁹ La HAM contiene sia fattori anti-angiogenetici (trombospondina-1, endostatina e anti-angiogenico TIMP) che fattori pro-angiogenetici (compresi VEGF e PDGF) la cui espressione si modifica in funzione del tessuto in cui viene impiantata.²⁰

L'azione antibatterica e antivirale della HAM è attribuibile alla presenza di varie sostanze quali interleuchine, interferone, TNF- α , peptidi antimicrobici (defensine) ecc.²¹ Inoltre, funziona come una barriera fisica contro la potenziale entrata dei microrganismi e la perdita di liquidi ed elettroliti mantenendo un microambiente umido fisiologico utile per la guarigione delle ferite. La HAM, inerte dal punto di vista immunologico, non viene rigettata. Questo avviene grazie alla mancata espressione sulla superficie delle AECs dei principali antigeni di istocompatibilità MHC di classe II.²² Inoltre, le AECs rilasciano dei fattori immunosoppressivi che contribuiscono alla bassa immunogenicità di questo tessuto.¹⁸ La resistenza meccanica della membrana amnio-coriale è determinata in primis dall'amnios nonostante costituisca solo il 20% dello spessore delle membrane amniocoriali. Le proprietà meccaniche dell'amnios, in particolare l'elasticità e la resistenza, dipendono fondamentalmente dalla composizione della matrice extracellulare ricca di collagene, proteoglicani ed elastina.²³

La raccolta della HAM

Le operazioni di prelievo della HAM devono essere eseguite con procedure asettiche per salvaguardare la sterilità del tessuto e ridurre il rischio di contaminazione. Pertanto una condizione necessaria per l'idoneità del tessuto è l'espletamento del parto mediante taglio cesareo elettivo. Le donatrici sono selezionate in conformità a rigorosi criteri previsti dalle Linee Guida Nazionali del CNT per i tessuti a scopo di trapianto (09/2016)²⁴ e il tessuto prima dell'utilizzo clinico è sottoposto a numerosi e scrupolosi test che ne dimostrano la completa sicurezza. Le pazienti devono essere negative a tutti gli esami sierologici volti ad evidenziare malattie in atto o pregresse (HIV, l'epatite B o C, la sifilide, il Citomegalovirus, la Toxoplasmosi e l'infezione da HTLV 1-2). Elementi che controindicano in maniera assoluta la donazione sono l'anamnesi personale positiva per malattie prioniche, fattori di rischio per malattie infettive negli ultimi 12 mesi, trapianti, malattie genetiche, tumori ematopoietici, diabete di tipo 1 o gestazionale insulino-dipendente e alcolismo cronico. Inoltre nel corso della gravidanza non devono essere presenti anomalie ecografiche e/o patologie a carico del nascituro, l'età gestazionale deve essere superiore alle 35 settimane, al momento del parto il liquido amniotico deve essere limpido e non deve esserci la rottura intempestiva delle membrane.

Il prelievo della placenta avviene in maniera atraumatica e sterile dopo l'estrazione del feto e la recisione del funicolo ombelicale. Si procede allo scollamento dell'amnios (HAM) dal corion molto delicatamente manualmente e con l'ausilio di pinze anatomiche (Figura 2). Successivamente la HAM viene riposta all'interno di un contenitore sterile certificato DM con abbondante soluzione fisiologica al

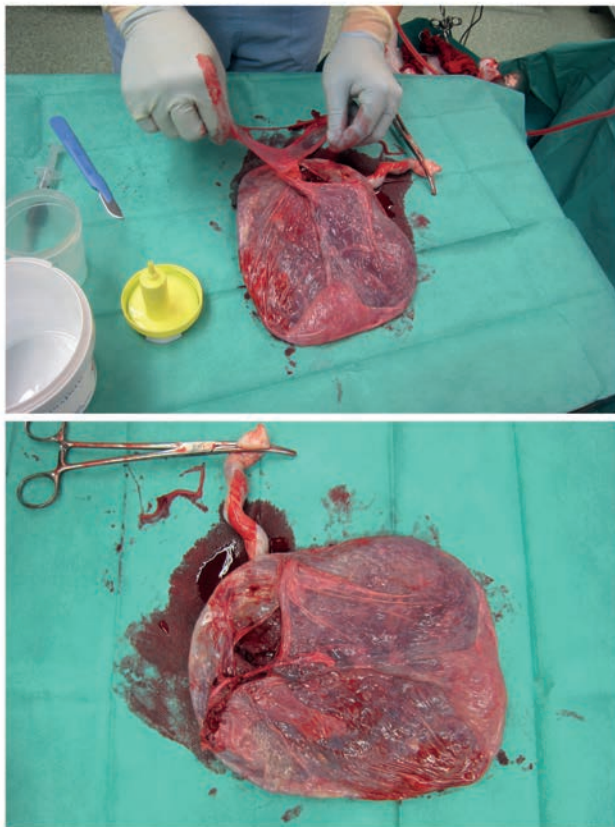


Figura 2. In alto si può osservare la procedura di scollamento manuale dell'amnios dal corion. In basso, la placenta subito dopo l'estrazione viene appoggiata su un carrello servitore ricoperto da un telo sterile tipo Foliodrape®.

fine di evitarne l'essiccamento durante il trasporto, sistemato all'interno di una scatola di polistirolo con panetto di ghiaccio ed inviato c/o la Banca della Cute RER.

La processazione della HAM

Una volta che la HAM arriva nella Banca dei tessuti RER la procedura prevede, secondo la normativa vigente CNT 9/2016, la verifica dei seguenti punti: identità della donatrice, documentazione relativa al consenso, valutazione dei criteri di selezione della donatrice e valutazione degli esami di laboratorio. La HAM accettata e codificata presso la Banca Cute RER viene processata all'interno della Cell Factory in ambiente dedicato in classe B-GMP (Figura 3). La processazione inizia con l'immersione della HAM per un primo lavaggio in una arcella contenente soluzione fisiologica in modo da eliminare residui di sangue. Successivamente viene trasferita in una seconda arcella vuota dove viene misurata e tagliata in *patches* di dimensioni compatibili con il futuro utilizzo clinico. Piccole porzioni di HAM vengono inoltre tagliate e utilizzate sia per monitorare il criocongelamento (sacca controllo) sia per la successiva validazione della HAM scongelata mediante i test di sterilità, di vitalità cellulare e l'analisi istologica (sacca test). Porzioni di HAM di circa 2 cm² vengono tagliate e utilizzate per effettuare i controlli microbiologici sia sul tessuto fresco che dopo processazione e criocongelamento. Successivamente, vengono riportate nel batch record le dimensioni di tutti i lotti di HAM da usare in ambito clinico. Il tessuto viene quindi trasferito nell'arcella contenente il terreno di coltura RPMI 1640 addizionato di antibiotico-antimicotico e crioprotettore (dimetilsolfossido-DMSO), dove viene mantenuto per circa 20 minuti. In seguito le porzioni di HAM vengono poste nelle corrispondenti sacche che vengono poi accuratamente sigillate e sulle quali sono riportati i seguenti dati: il codice Banca Cute RER della HAM, le dimensioni (lunghezza × altezza) dei lotti di HAM in cm, la data di criocongelamento e la sigla dell'operatore che ha effettuato il processo (Figura 4). Le sacche sono poi inserite all'interno di sovra sacche anch'esse sigillate. Si avvia quindi il programma di criocongelamento utilizzando la curva specifica messa a punto appositamente per la HAM che prevede la discesa della temperatura fino a -150°C e il monitoraggio del processo utilizzando la sacca controllo (Figura 5). Terminato il criocongelamento le sacche vengono prelevate e conservate all'interno del congelatore a -80°C. Per la valutazione qualitativa del tessuto si effettuano dei prelievi dalla sacca test.



Figura 3. Cappa di sicurezza biologica allestita per la lavorazione della HAM in completa sterilità.

Test di validazione

Analisi della sterilità

Porzioni di HAM di 2 cm² vengono poste su piastre selettive per batteri e miceti (COS Columbia agar + 5% sheep blood, BioMerieux e Sabouraud dextrose agar + CAF, Biolife). Le piastre vengono quindi poste in un incubatore a 37°C rispettivamente per 3 e 14 giorni al fine di valutarne la sterilità.

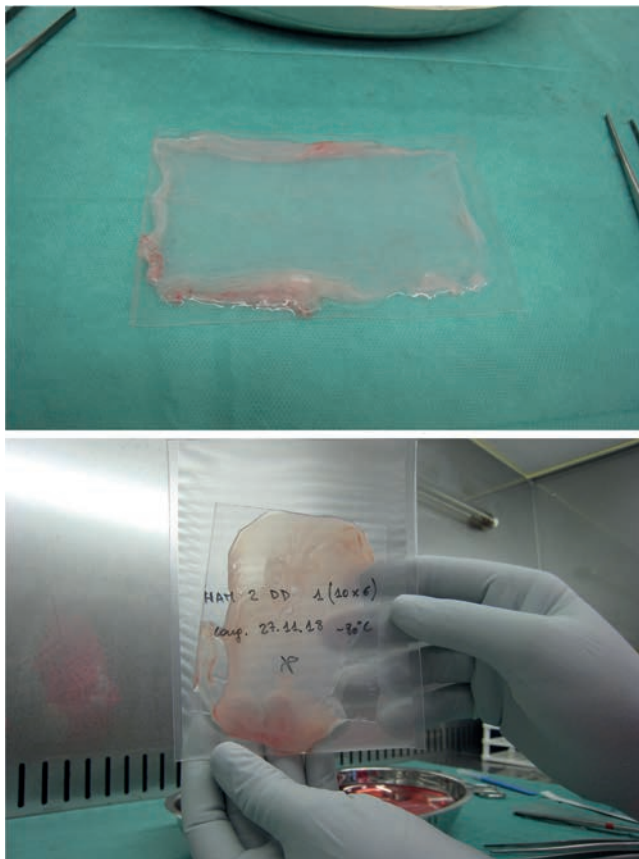


Figura 4. In alto: la HAM pronta per essere imbustata. In basso: la HAM all'interno della sacca prima di essere sigillata.

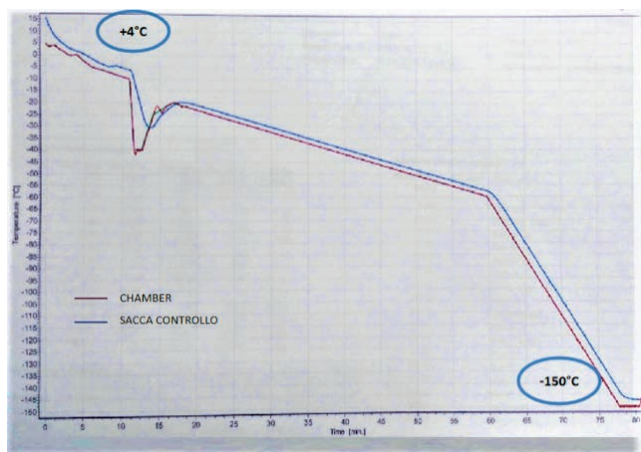


Figura 5. Curva di congelamento specifica per la crioconservazione della HAM.

Analisi strutturale

Una porzione di HAM di 2 cm² viene posta in contenitore con formalina 10% per l'analisi istologica con colorazione ematossilina-eosina al fine di valutarne l'integrità strutturale dopo criocongelamento.

Analisi della vitalità cellulare

Una porzione di HAM di 2 cm² viene utilizzata per creare 6 biopsie uniformi mediante l'uso di *biopsy punch* da 5 mm. Le 6 biopsie così ottenute vengono pesate ed incubate in sali di tetrazolio (soluzione MTT) (0.5 mg/ml; Roche Diagnostic GmbH, Penzberg, Germany) per 3 ore a 37°C in incubatore 5% CO₂. Successivamente, ogni campione viene immerso in dimetilsolfossido (DMSO) per 10 minuti. La soluzione viene quindi letta a 570 nm utilizzando uno spettrofotometro utilizzando il DMSO come background. Si tratta di un saggio metabolico che permette di valutare alterazioni a livello cellulare attraverso una stima del numero di mitocondri attivi.

Risultati

Analisi della sterilità

Il test di sterilità effettuato sui campioni di HAM in tutte le fasi di lavorazione (a fresco, dopo processazione e dopo congelamento) non ha evidenziato crescita di batteri (gram+/-) e di miceti, dimostrando quindi la completa sterilità del tessuto (Figura 6).

Analisi strutturale

L'integrità strutturale della HAM in seguito alla crioconservazione è fondamentale per la sua efficacia biologica. La valutazione al microscopio ottico dei campioni mostra uno strato epiteliale quasi completamente intatto con i nuclei delle cellule ben rappresentati e uno strato fibroso integro. Pertanto la crioconservazione rappresenta una metodica di conservazione ideale per la preservazione ottimale dell'integrità strutturale della HAM (Figura 7).



Figura 6. Il test di sterilità evidenzia l'assenza di colonie su piastre selettive per batteri e miceti.

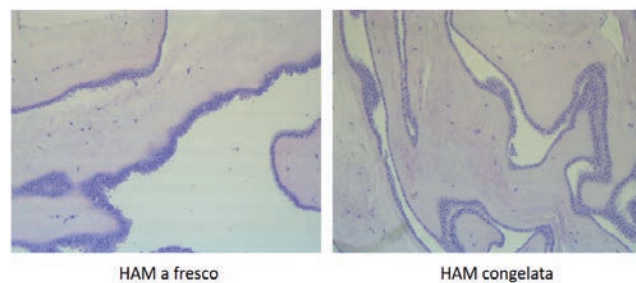


Figura 7. La comparazione al microscopio ottico della HAM a fresco (a sinistra) e dopo crioconservazione (a destra) mostra una conservazione ottimale dell'integrità strutturale.

Analisi della vitalità cellulare

La vitalità cellulare viene espressa come percentuale di cellule vitali sul totale di cellule e viene misurata utilizzando il MTT test. Ogni Banca deve definire un livello di vitalità cellulare al di sotto del quale il tessuto non può essere distribuito come tessuto vitale. Dalle nostre analisi la vitalità cellulare della HAM crioconservata si mantiene a livelli paragonabili alla HAM di controllo non congelata (cHAM 20% vs 30% HAM fresca) (Figura 8). Il congelamento quindi non danneggia la vitalità cellulare.

Discussione

Una componente fondamentale dell'ingegneria tissutale è la matrice di supporto, noto come scaffold, sulla quale le cellule migrano e si moltiplicano. Questa "impalcatura" deve essere biocompatibile e deve fornire un ambiente adatto per la crescita e differenziazione delle cellule. La HAM racchiude naturalmente in un unico tessuto tutti gli elementi a cui la medicina rigenerativa ricorre per favorire la rigenerazione dei tessuti. Infatti, oltre a fungere da scaffold, è ricca di cellule staminali e fattori di crescita che stimolano la riepitelizzazione e la guarigione delle ferite. È facile da ottenere, soprattutto nei centri in cui il taglio cesareo viene espletato di routine e il costo di gestione è piuttosto contenuto. Inoltre, la sterilizzazione, la conservazione e l'applicazione sul paziente non sono procedure complesse. La necessità di sottoporre la HAM ad un processo di lavorazione è dettata dalla sua origine biologica che quindi la espone agli stessi rischi degli altri materiali biologici. Ad oggi i metodi più comunemente adottati per la processazione, la conservazione e la sterilizzazione della HAM sono la crioconservazione in glicerolo a -80°C o in azoto liquido a -196°C , la liofilizzazione e la gamma irradiazione. Una differente procedura di processazione e di conservazione vanno a impattare in maniera significativa sulla composizione, sulla biodisponibilità dei fattori di crescita e sulla vitalità del prodotto finale. Infatti solo la HAM crioconservata mantiene una certa percentuale di cellule vitali mentre le altre due tipologie comportano la morte di tutte le cellule. Le attività biologiche delle HAM dopo le diverse procedure di lavorazione sono state messe a confronto in varie pubblicazioni. Nel 2009 Rodriguez-Ares *et al.*, hanno studiato gli effetti sui livelli dei fattori di crescita e sull'integrità strutturale della crioconservazione e della liofilizzazione, dimostrando che, nonostante la liofiliz-

zazione non andasse a compromettere la struttura architettonica della HAM, riduceva la concentrazione dei fattori di crescita in misura maggiore rispetto alla crioconservazione.²⁵ La crioconservazione consente una conservazione ottimale della vitalità cellulare e della proprietà strutturali del tessuto ma tuttavia presenta una complessità maggiore per quanto riguarda i costi di conservazione e di trasporto. Il tessuto una volta scongelato in previsione dell'utilizzo clinico può essere conservato a $+4^{\circ}\text{C}$ per un massimo di 3 giorni. I tessuti crioconservati a temperatura uguale o inferiore a -80°C possono rimanere depositati per un periodo di 5 anni oltre il quale verranno eliminati secondo la normativa vigente. Considerata la superiorità biologica della HAM crioconservata e il fatto che la banca della cute dispone di spazi adeguati alla sua conservazione abbiamo deciso di mettere a punto un protocollo per confezionare una HAM crioconservata.

Tutte le fasi del processo produttivo della HAM (raccolta, processazione, convalida e stoccaggio) vengono effettuate con procedure asettiche al fine di preservare la sterilità del tessuto e utilizzando un protocollo atto a massimizzare la vitalità cellulare. Infatti il criocongelamento dei campioni avviene utilizzando la curva specifica messa a punto per la HAM che prevede la discesa programmata, graduale e monitorata della temperatura da 4°C fino a -150°C . Una velocità di congelamento troppo alta o troppo bassa provocherebbe una cristallizzazione della componente acquosa all'interno delle cellule con successiva morte cellulare. L'aggiunta di crioprotettori consente di aumentare la sopravvivenza cellulare durante la procedura di criocongelamento. La validazione della HAM scongelata consiste nei test di sterilità, di vitalità cellulare e di analisi strutturale eseguiti sulla HAM contenuta all'interno della sacca test. Le porzioni di HAM che sono state appoggiate su piastre selettive per batteri e miceti e tenute in un incubatore a 37°C rispettivamente per 3 e 14 giorni non hanno portato allo sviluppo di colonie dimostrando la completa sterilità del tessuto. La vitalità cellulare è espressa come percentuale di cellule vitali sul totale di cellule e viene misurata utilizzando il MTT test. Dalle nostre analisi la vitalità cellulare della HAM crioconservata si mantiene a livelli paragonabili alla HAM di controllo non congelata (HAM crioconservata 20% vs 30% HAM fresca). L'esame istologico del tessuto colorato con ematossilina-eosina al microscopio ottico dimostra l'assenza di danni strutturali alla membrana basale, all'epitelio e allo strato compatto e dei fibroblasti. I parametri istologici della HAM sono noti per essere sensibili a diversi metodi di sterilizzazione e lavorazione, spesso influenzando l'integrità dello strato epiteliale amniotico e la dissoluzione degli strati del tessuto connettivo. Questi risultati vanno a confermare quanto è già stato riportato in letteratura sulla crioconservazione come metodica di conservazione ideale per la preservazione ottimale dell'integrità strutturale della HAM.

La possibilità di utilizzare questo prodotto di banca nella pratica clinica amplierebbe il ventaglio dell'offerta di prodotti per trattamento di ferite cutanee e mucose, acute e croniche. Infatti rappresenta una valida alternativa a basso costo all'utilizzo di prodotti per la *wound care* meno economici e comporterebbe un sensibile risparmio del Sistema Sanitario Nazionale. Inoltre, nonostante il gran numero di sostituti cutanei già esistenti, non vi è nessuna medicazione sintetica con tali attività complesse e multidirezionali come quelle rilevate per la HAM. Gli studi hanno dimostrato che la medicazione effettuata con la HAM richiede cambi meno frequenti rispetto alle medicazioni tradizionali riducendo la percezione del dolore per il paziente. L'effetto analgesico è anche dovuto alla capacità della HAM di limitare il contatto tra la ferita e l'ambiente esterno coprendo le terminazioni nervose sensibili. Grazie ai

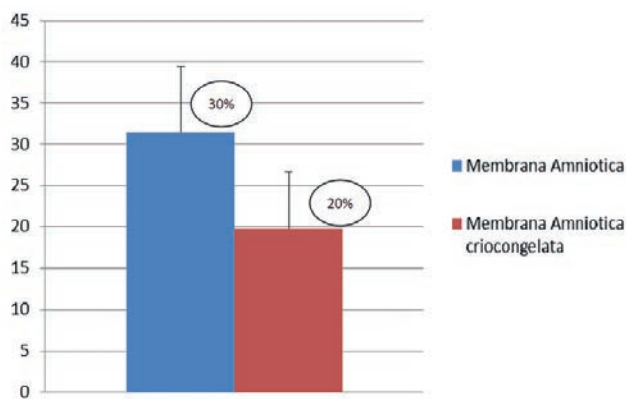


Figura 8. La vitalità cellulare della HAM crioconservata si mantiene a livelli paragonabili alla HAM di controllo non congelata.

rinnovi meno frequenti della medicazione è possibile che questa venga effettuata in ambito ambulatoriale permettendo di diminuire il periodo di degenza ospedaliera e aumentare il comfort del paziente.²⁶

Conclusioni

Il protocollo di raccolta e crioconservazione della HAM che abbiamo validato consente di mantenere un tessuto vitale e integro e quindi con una capacità biologica massimizzata.

Le proprietà biologiche, l'ampia disponibilità, la raccolta e lavorazione semplici, il basso costo di approvvigionamento e di stoccaggio, i diversi ambiti di applicazione clinica e la facilità nell'impiego sul paziente, rendono la HAM crioconservata un utile materiale di medicazione che consentirebbe di ampliare il ventaglio dell'offerta di prodotti per il trattamento di ferite cutanee e mucose da parte della Banca della Cute RER. Inoltre permette di ridurre il periodo di degenza ospedaliera dei pazienti e limitare i costi del trattamento.

Infine questo utilizzo, eticamente accettabile, consente di poter dare una «seconda vita» alla HAM che dopo aver svolto la nobile funzione di proteggere il feto durante il suo sviluppo può trovare una concreta possibilità di impiego nel campo della medicina rigenerativa.

Bibliografia

- Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993;260:920-6.
- Zhaao J, Griffina M, Caib J, et al. Bioreactors for tissue engineering: An update. *Biochem Eng J* 2016;109:268-81.
- Gaggi G, Izzicupo P, Di Credico A, et al. Spare parts from discarded materials: fetal annexes in regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2019;20:1573.
- Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, et al. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cells Mat* 2008;15:88-99.
- Davis JS. Skin transplantation with a review of 550 cases at Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1910;15:307.
- Eldad A, Stark M, Anais D, et al. Amniotic membranes as a biological dressing. *S Afr Med J* 1977;5:272-5.
- Haugh AM, Witt JG, Hauch A, et al. Amnion membrane in diabetic foot wounds: A meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5:e1302.
- Salehi SH, As'adi K, Mousavi SJ, Shoar S. Evaluation of amniotic membrane effectiveness in skin graft donor site dressing in burn patients. *Indian J Surg* 2015;77:427-31.
- Bennett JP, Matthews R, Faulk WP. Treatment of chronic ulceration of the legs with human amnion. *Lancet* 1980;1:1153-6.
- Faulk WP, Matthew R, Stevens PJ, et al. Human amnion as an adjunct in wound healing. *Lancet* 1980;1:1156-8.
- Silverton JS, Trelford JD, Roussere JT. The use of amniotic membrane in acute massive full-thickness loss of the abdominal wall from clostridial myonecrosis. *Ann Plast Surg* 1979;3:558-66.
- Ricci E, Vanosi G, Lindenmair A, et al. Anti-fibrotic effects of fresh and cryopreserved human amniotic membrane in a rat liver fibrosis model. *Cell Tissue Bank* 2013;14:475-88.
- Rodríguez-Ares MT, López-Valladares MJ, Touriño R, et al. Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol* 2009;87:396-403.
- Bourne GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstet Gynecol* 1960;79:1070-3.
- Miki T, Lehmann T, Cai H, et al. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells. *Stem Cells* 2005;23:1549-59.
- Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, et al. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res* 2000;20:173-7.
- Wu M, Zhang R, Zou Q, et al. Comparison of the biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from the human placenta and umbilical cord. *Sci Rep* 2018;8:5014.
- Litwiniuk M, Grzela T. Amniotic membrane: new concepts for an old dressing. *Wound Repair Regen* 2014;22:451-6.
- Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Cornea* 2001;20:408-13.
- Plummer CE, Ollivier F, Kallberg M, et al. The use of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction: a review and series of 58 equine clinical cases (2002-2008). *Vet Ophthalmol* 2009;12:17-24.
- Schlievert P, Larsen B, Johnson W, Galask RP. Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. III. Demonstration of the variability of bacterial growth inhibition by amniotic fluid with a new plate-count technique. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122:809-19.
- Adinolfi M. HLA typing of amniotic fluid cells. *Prenat Diagn* 1982;2:147.
- Oxlund H, Helmig R, Halaburt JT, Ulbjerg N. Biomechanical analysis of human chorioamniotic membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;34:247-55.
- Linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto; Approvate dal Centro Nazionale Trapianti, Luglio 2016.
- Rodríguez-Ares MT, López-Valladares MJ, Touriño R, et al. Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol* 2009;87:396-403.
- Colizzi I. Utilizzo della membrana amniotica nell'ambito del wound care: revisione bibliografica. Tesi di Laurea. A.A. 2014-2015.

FOTODERMATOLOGIA

UV e fotoprotezione

Martina Vispi, Michele Pellegrino, Riccardo Sirna, Laura Casini, Susanna Fabbroni, Luca Feci, Gabriele Maccanti, Camilla Peccianti, Chiara Pisani

UOC Dermatologia, Grosseto, Italia

Introduzione

Il melanoma e i tumori cutanei non melanocitari sono un gruppo di neoplasie ad eziologia multifattoriale con un'incidenza in continuo e significativo aumento. Il comportamento biologico di tali neoplasie è estremamente variabile e, a volte, caratterizzato da un decorso ad elevata morbilità e mortalità. Nella patogenesi di tali neoplasie oltre a fattori legati all'ospite diversi fattori ambientali possono rivestire un ruolo importante. Il principale fattore di rischio per la carcinogenesi cutanea è l'esposizione ai raggi UV da luce solare e/o da lettini abbronzanti. L'International Agency for Research on Cancer, agenzia dell'OMS, ha inserito i raggi UV nel gruppo I dei cancerogeni, raccomandando di evitare le esposizioni alle emissioni delle lampade solari e l'eccessiva esposizione al sole. Alla luce di ciò, oltre a conoscere gli effetti e le interazioni UV-cute, è fondamentale sviluppare strategie di prevenzione mediante un'adeguata fotoprotezione e fotoesposizione. Le misure da considerare in tale ambito sono: sensibilizzazione riguardo alla consapevolezza delle conseguenze di un'esposizione solare o artificiale eccessiva, protezione dall'esposizione ai raggi UV diretta mediante utilizzo di vestiti adeguati associato ad un regolare e corretto uso delle creme di protezione solare.

UV, cenni fotobiologia

La radiazione ultravioletta è una propagazione ottica che appartiene al sottoinsieme delle radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti costituite da campi elettrici e magnetici oscillanti capaci di interagire in vario modo con i sistemi biologici. Occupa, come lunghezza d'onda, la regione spettrale compresa tra 100 e 400 nm e può essere prodotta da sorgenti artificiali per eccitazione atomica di gas rarefatti mediante scarica elettrica, come succede ad es. nei lettini abbronzanti, o per emissione puramente termica da sorgenti naturali ad altissima temperatura come il sole, che ha una potenza radiante di circa 1351 Watt/m². A tal proposito è bene precisare che tutte le radiazioni provenienti dal sole prima di raggiungere la superficie terrestre devono percorrere circa 150 milioni di chilometri e devono attraversare l'atmosfera il cui spessore si aggira intorno ai 50 chilometri. Durante tale attraversamento, la gran parte di esse viene assorbita dall'ossigeno e dall'ozono presente nella stratosfera (90%) e nella troposfera (10%).¹ Grazie a questa importante azione di filtro le radiazioni solari che arrivano a livel-

lo del suolo sono costituite per il 56% da radiazioni infrarosse (lunghezze d'onda comprese tra 780 nm e 1 mm), per il 39% da radiazioni visibili o semplicemente luce (lunghezza d'onda comprese tra 400 e 780 nm) e solo per il 5% da raggi ultravioletti.² Questi ultimi, per il 98% sono costituiti da radiazioni UVA e per il 2% da UVB in quanto gli UVC non giungono sulla superficie terrestre. Nel merito, a secondo della lunghezza d'onda e del loro effetto biologico la Commissione Internazionale de l'Eclairage (CIE)³ nel 1930 ha proposto la ripartizione in:

- UVC (lunghezza d'onda compresa tra 100÷280 nm, con capacità essenzialmente germicida)
- UVB (lunghezza d'onda compresa tra 280÷320, con capacità eritemigene)
- UVA (lunghezza d'onda compresa tra 320÷400 nm, con capacità pigmentogene)

Nonostante che questa suddivisione sia ancora oggi accettata, nella letteratura medica si riscontra un ulteriore frazionamento, in quanto la regione UVA viene distinta in UV.A2 (320÷340 nm) e UV.A1 (340÷400 nm).⁴

Interazioni UV e cute

Indipendentemente dalla lunghezza d'onda quando una radiazione ultravioletta colpisce la cute, parte di essa viene riflessa, parte viene deviata, (scattering), parte viene assorbita dai cromofori presenti nei vari strati della cute e parte viene trasmessa nei successivi strati cellulari, fino a quando l'energia posseduta non sia stata del tutto dissipata.

Com'è noto la componente ultravioletta presenta numerosi effetti benefici sulla salute dell'uomo come ad es. la stimolazione della produzione della vitamina D e della serotonina.⁵ A questi vantaggiosi utilizzi si affiancano però diverse malattie strettamente legate alla fotoesposizione acuta e soprattutto cronica, come: epiteloma squamocellulare, epiteloma basocellulare, melanoma cutaneo, cheratosi attiniche, ustioni solari, riattivazione herpes labialis, carcinoma squamoso della cornea e/o della congiuntiva, cataratta corticale, degenerazione del cristallino, pterigio.⁶ Nel merito ci sono evidenze epidemiologiche e biologiche che fanno ipotizzare che l'esposizione ai raggi ultravioletti intermittente dall'inizio della vita, sia associato al carcinoma a cellule basali. Il

Corrispondente: Michele Pellegrino, UOC Dermatologia, Grosseto, Italia.

Tel.: +39.338.4525125.

E-mail: michele.pellegrino@uslsudest.toscana.it

carcinoma a cellule squamose sembra invece fortemente legato all'esposizione cumulativa agli UV. Infine la sovraesposizione salutaria agli UV, soprattutto in chi vive in latitudini più basse, sembra essere fattore di rischio per il melanoma.^{7,8}

La cute, con l'intento di salvaguardare la propria integrità, mette in campo ed attiva diversi sistemi di protezione nei confronti delle radiazioni ultraviolette provenienti dal sole.⁹ La difesa per eccellenza si deve ai melanociti, cellule capaci di sintetizzare la melanina¹⁰ che è in grado non solo di riflettere ed assorbire l'energia contenuta nelle radiazioni ma anche di neutralizzare i radicali liberi derivanti dall'irraggiamento. Nello specifico è bene ricordare che esistono due tipi di melanina: eumelanina (pigmento scuro ed insolubile) e feomelanina (pigmento rosso-giallastro ricco di zolfo). Contrariamente a quanto si crede, la melanina non offre una elevata protezione dalle radiazioni solari, però è un ottimo inattivatore di radicali liberi. Queste proprietà sono però tipiche della eumelanina mentre per la feomelanina si osserva un fenomeno opposto. Quest'ultima, infatti, a causa della sua instabilità tende a frammentarsi e dare origine a radicali liberi.

In base alla qualità e alla quantità di melanina presente in condizioni basali nella pelle, alle caratteristiche fenotipiche, alle reazioni della pelle dopo foto-esposizione, al tipo di abbronzatura la popolazione mondiale è stata suddivisa da Fitzpatrick in sei "fototipi" che vengono indicati con numerazione romana da I a VI.¹¹ I fototipi più bassi (I e II - chiari) si scottano rapidamente, si abbronzano poco e lentamente in quanto cercano di assorbire tutte le radiazioni che giungono sulla cute.¹² Sono condizioni tipiche delle popolazioni che vivono in zone ove l'irraggiamento solare è ridotto. Per tale motivo l'organismo cerca di catturare la maggiore quantità possibile di radiazioni riducendo al minimo le difese cutanee. Ciò spiega perché questi fototipi abbiano sviluppato feomelanine poco stabili e meno adatte alla difesa dell'organismo. I fototipi più alti (5 e 6 - scuri) si scottano solo dopo lunghe esposizioni al sole e sono dotati di eumelanina stabile che conferisce alla cute una pigmentazione praticamente permanente.

UV, DNA e radicali liberi

L'effetto dannoso delle radiazioni UV è legato al fatto che a livello molecolare possono indurre dei danni a livello genomico, agendo direttamente sul DNA e sulle proteine (+++UVB) ed indirettamente tramite la produzione di radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (+++UVA).¹³ I raggi UVB, nonostante penetrino e vengano assorbiti dagli strati più superficiali dell'epidermide e siano in quantità nettamente inferiore rispetto agli UVA, risultano estremamente dannosi a causa dell'alta energia posseduta. Gli UVB sono direttamente assorbiti dalle basi del DNA e possono generare la produzione di fotoprodotti (come il 6-4 pirimidina-pirimidone, 6-4 PP) e soprattutto di dimeri di pirimidine (CPD) che possono portare a fenomeni apoptotici e/o di cancerogenesi.¹⁴ Oltre a questo, gli UVB esercitano la loro azione fotocarcinogenetica anche attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS, soprattutto O₂⁻) e dell'azoto (RNS, soprattutto NO⁻). I raggi UVA, invece, a differenza dei raggi UVB, penetrano nella cute fino al derma e agiscono promuovendo la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS: anione superossido O₂⁻, perossido di idrogeno H₂O₂ e radicale ossidrilico OH⁻).¹⁵ Si tratta di specie molecolari molto reattive, che nonostante abbiano una vita media molto breve, nell'ordine dei microsecondi, sono in grado di ossidare molteplici componenti cellulari come carboidrati, lipidi, proteine e la doppia elica del DNA.¹⁶

In pratica si assiste ad una sinergia di effetti negativi: da un lato

le radiazioni più energetiche (UVB e UVBII) danneggiano il DNA alterando la sequenza nucleotidica, e dall'altro le radiazioni a minore energia (UVA I) provocano un danno al sistema di riparazione del DNA, con impossibilità di correzione e conseguente accumulo di informazioni errate nella sequenza tramandata dalla cellula madre alle cellule figlie.

Per ripristinare e correggere le alterazioni UV indotte al patrimonio genetico le cellule mettono in campo dei veri e propri "kit di pronto soccorso del genoma" per riparare l'informazione perduta.¹⁷ In caso di errore lanciano l'allarme, allertando diversi meccanismi. Alcuni agiscono sempre, altri entrano in funzione solo in determinati momenti del ciclo cellulare: Riparazione per escissione di basi (BER); Riparazione per escissione di nucleotidi (NER); Mismatch repair (MMR); MGMT (O-6- metilguanina-DNA metiltransferasi); Ricombinazione omologa (HR); Giunzione non omologa delle estremità (NHEJ).

UV, abbronzatura e società

In pratica la nostra pelle mette in moto numerosi meccanismi per difendersi dai danni di una eccessiva e/o indiscriminata esposizione al sole, dalla tintarella a tutti i costi. A tal proposito è doveroso rammentare che per molti secoli l'abbronzatura è rimasta socialmente poco attraente in quanto solo chi svolgeva lavori manuali viveva sotto il sole ed inevitabilmente aveva la pelle abbronzata a differenza di chi poteva permettersi il lusso di non lavorare all'aperto.¹⁸ A testimonianza di ciò Guido Reni nel 500 dipinse una lotta di classe tra amorini abbronzati che rappresentavano i plebei e amorini pallidi indicanti la classe di rango nobiliare. Oltre ad indicare uno stato sociale più elevato fino agli inizi del 900 il colore bianco e chiaro della pelle diventò basilare anche nel concetto di bellezza, soprattutto al femminile. Il candore della pelle diventò un vero e proprio segno distintivo tanto che alcune donne arrivarono all'eccesso utilizzando prodotti nocivi come l'ossido di piombo o il sottotrato di bismuto in polvere pur di sbiancare la cute il più possibile. Una netta inversione di tendenza si ha all'inizio del XX secolo quando la visione della bellezza, ancora una volta al femminile, muta i suoi parametri di riferimento. Il momento di "rottura" avviene grazie anche a Coco Chanel, celebre stilista francese che, di ritorno a Parigi da un'estate in Costa Azzurra, nel 1923 sostenne che l'abbronzatura non solo era "chic" ma donava alla donna un aspetto "sano" e "sensuale". La tintarella diventa progressivamente una moda, favorita nel tempo dall'avvento della televisione, dalle canzoni e dal cinema che iniziano a mostrare donne bellissime e rigorosamente abbronzate. Il giudizio del passato s'inverte: l'essere abbronzato diventa lo status che distingue chi ha i mezzi per andare in vacanza da chi non può permetterselo e rimane perciò inesorabilmente pallido fino ad arrivare, ancora una volta all'eccesso, al lato oscuro dell'abbronzatura ovvero alla tanoressia che è una delle tante dispercezioni cutanee. Infatti il tanoressico ritiene di non essere mai sufficientemente abbronzato tanto da mettere in atto tutto e di più pur di aumentare al massimo il colore scuro della pelle.

Negli ultimi decenni le modificate abitudini di vita, il mito dell'abbronzatura a fini estetici e l'aumento dei viaggi in paesi esotici, hanno portato ad un importante incremento del carico totale di UV, tanto che il cosiddetto "capitale sole", ossia la dose massima di raggi UV che una persona può tollerare nel corso della propria vita senza conseguenze nocive per la propria salute, viene solitamente consumato per un 50-80% entro i primi 20 anni di vita. Ultimamente, grazie alle aumentate conoscenze scientifiche sul clima, sui rischi di una cattiva fotoesposizione naturale e/o artifi-

ziale, alle campagne di sensibilizzazione e d'informazione¹⁹ ha preso il via una nuova cultura volta a proteggere la pelle da un'eccessiva esposizione al sole senza rinunciare all'estetica di una discreta abbronzatura favorendo un corretto modo di prendere il sole sia per quanto concerne il comportamento alla fotospesposizione, l'utilizzo di indumenti adatti, il costante uso di presidi topici contenenti filtri solari a cui, a volte, si aggiunge anche una corretta alimentazione e/o supplementazione con specifici nutraceutici.²⁰

Visto il considerevole aumento dei tumori cutanei UV indotti, in Australia, già nel 1980, la Cancer Council Victoria, propose e lanciò una massiva campagna iconica per incoraggiare le persone a ridurre l'esposizione al sole e proteggersi da esso. Come messaggio mediatico venne inventato un cartoon-mascotte denominato SID il Gabbiano come icona per una massiva campagna di sensibilizzazione alla protezione solare.

Variabili irraggiamento UV

Anche se è intuitivo, sarà opportuno ricordare ed essere consapevoli che la qualità dell'irraggiamento che giunge dal sole sulla superficie terrestre non è costante ma subisce l'influenza di diversi fattori e varia al variare di molteplici elementi:²¹

- L'intensità dei raggi solari è tanto maggiore quanto più ci si avvicina all'equatore e diminuisce progressivamente andando verso i poli;
- A secondo del momento della giornata, l'insieme di radiazioni totali diminuisce fino ad azzerarsi al crepuscolo. Il 50% della dose giornaliera di UV solare arriva a terra nell'intervallo orario compreso tra le 11 e le 16;
- In Italia la quantità maggiore di raggi UV arriva in estate in quanto i raggi solari devono attraversare uno spessore minore di stratosfera rispetto all'inverno;
- L'intensità dei raggi UV solari aumenta di circa il 12-15 % ogni 1000 metri di altitudine. Questo effetto è legato al minor spessore dell'atmosfera che i raggi devono attraversare per giungere al suolo. A 1500 metri vi è una quantità di raggi ultravioletti superiore del 20 % rispetto a quella presente a livello del mare;
- La radiazione UV raggiunge i massimi livelli quando il cielo è sereno. Le nubi generalmente riducono la radiazione UV, ma l'attenuazione dipende sia dallo spessore che dal tipo di nube;
- Parte della radiazione che raggiunge il suolo viene assorbita dalla superficie del suolo ed in parte viene riflessa verso lo spazio. La quantità di radiazione riflessa dipende dalle caratteristiche della superficie, per esempio, la neve fresca può riflettere fino all'80-85 % della radiazione UV. Durante la primavera, in giornate di cielo sereno la riflessione della neve può far salire i valori di radiazione UV, su superfici inclinate, fino a valori estivi soprattutto ad elevate altitudini e latitudini. La sabbia asciutta può riflettere fino al 25 % circa della radiazione incidente, l'erba dal 3 al 5% e la schiuma del mare circa il 25%. Circa il 95 % della radiazione UV penetra nell'acqua e circa il 50% arriva alla profondità di 3m (in acqua limpida). L'ombra riduce l'intensità della RUV del 50-60%;
- I raggi UVB sono schermati dal vetro delle finestre, dai finestrini delle automobili, dalle vetrine dei negozi, ecc., contrariamente a quello che accade ai raggi UVA. Il vetro di una finestra può riuscire a schermare fino al 97% delle radiazioni UVB e solo il 15% di quelle UVA.

Fotoprotezione: fotoesposizione

Il primo aspetto della fotoprotezione è rappresentato dal seguire alcuni semplici ma fondamentali precauzioni durante la fotoesposizione:^{22,23}

- Limitare l'esposizione nelle prime giornate di vacanza;
- Evitare l'esposizione nelle ore centrali della giornata (11-16);
- Fare attenzione alle superfici riflettenti (neve, acqua, ecc.);
- Identificare il proprio fototipo per adottare misure protettive adeguate;
- Utilizzare attrezzature schermanti il sole (ombrelloni, teli, ecc.);
- Indossare indumenti (camicie, magliette, pantaloni, cappellini, occhiali da sole) possibilmente realizzati con tessuti anti-UV
- Utilizzare fotoprotettori in dosi adeguate;
- Applicare i fotoprotettori dopo il bagno anche se questo è resistente all'acqua;
- Applicare i fotoprotettori frequentemente (sudorazione e movimento favoriscono l'allontanamento del prodotto solare);
- Utilizzare prodotti dopo-sole
- Evitare i prodotti stimolatori di abbronzatura, prodotti fotosensibilizzanti (cosmetici, farmaci, profumi), l'abbronzatura artificiale

È parimenti opportuno sfatare dei falsi miti:

- Stare in acqua NON protegge dal sole;
- Il tempo nuvoloso NON ripara dalle radiazioni solari;
- Le creme fotoprotettive NON devono indurre a stare più a lungo al sole.

Particolare attenzione deve essere riservata ai bambini.^{24,25} Sarebbe opportuno che i genitori NON esponessero i bambini al sole nei primi 6 mesi. Sconsigliata anche l'esposizione indiretta soprattutto quando il riverbero solare è elevato. Sarebbe opportuno massima attenzione e protezione soprattutto nei primi anni di vita in quanto i bambini hanno:

- Minore concentrazione di melanina
- Sistema immunitario cutaneo immaturo
- Strato corneo più sottile (i raggi UV penetrano più in profondità)
- Maggiore assorbimento cutaneo
- Maggiore perdita d'acqua transepidermica (Trans Epidermal Water Loss)
- Maggiore presenza di cellule staminali pluripotenti nello strato basale dell'epidermide con maggiore suscettibilità di mutagenesi UV indotta
- Cute più esposta alle ustioni solari (a parità di esposizione solare la cute di un bambino assorbe circa il triplo delle radiazioni UV di un adulto)

Fotoprotezione: filtri solari

Analizziamo ora il secondo aspetto relativo all'applicazione topica di presidi cosiddetti solari

Per prodotto per la protezione solare s'intende qualsiasi preparato da applicare sulla cute con lo scopo di proteggerla dalle Radiazioni Ultraviolette. Ciò è reso possibile grazie alla presenza di sostanze che agiscono da "filtri solari" in grado di assorbire, riflettere o disperdere le radiazioni ultraviolette. I filtri solari sono suddivisi in Filtri Fisici e Chimici (anche se questa distinzione è fuorviante in quanto tutti i filtri solari sono composti da sostanze chimiche).

I Filtri fisici sono preparazioni inorganiche insolubili formulate con derivati di metalli (ossido di zinco e biossido di titanio) dotate di un elevato potere coprente, riflettente e disperdente sia nei confronti dei raggi UVB che UVA.²⁶

I Filtri chimici, invece, sono sostanze chimiche solubili che hanno la proprietà di assorbire e convertire l'energia dei raggi UV restituendola in maniera diversa nelle varie zone dello spettro (ad es. calore)

Nell'utilizzo dei prodotti solari diventa estremamente importante la determinazione dell'entità della loro capacità protettiva.²⁷ A questo scopo è stato sviluppato il concetto di fattore di protezione solare, riscontrabile sull'etichetta del prodotto con le diciture SPF (Sun Protection Factor) o IP (Indice di Protezione). Si tratta di un numero che definisce e misura la capacità filtrante di un prodotto nei confronti delle radiazioni eritemigene (UVB).

Il valore SPF, determinato mediante test fisici e biologici, è un rapporto tra la MED (minima dose eritematogena) ovvero la minima quantità di radiazione UV capace di determinare la comparsa dell'eritema dopo 16-24 ore dalla foto-esposizione misurata sulla cute protetta da un solare rispetto ad una cute non protetta.

In pratica un SPF pari a 10 indica che occorre una quantità di radiazioni pari a 10 volte superiore a quella che colpisce un soggetto non protetto per causare l'insorgenza dell'eritema solare anche se essa è influenzata da molti fattori come tipo di radiazione (UVB), zona cutanea esposta, età del soggetto, caratteristiche genetiche dell'individuo.

Osservando l'etichettatura dei prodotti che svolgono funzione di protezione solare negli anni si è assistito ad un progressivo incremento dei valori di protezione solare. Negli anni 80 il valore massimo riscontrabile di SPF era di circa 16 oggi è possibile trovare in commercio prodotti riportanti valori di SPF molto elevati, a volte sino a 100.

Contrariamente a quanto si possa credere non esiste un rapporto diretto tra incremento del fattore di protezione e incremento della reale capacità protettiva del cosmetico solare. La differenza non è così rilevante come si sarebbe portati a pensare: ad esempio un protettivo con un SPF 30 non protegge il doppio di uno con SPF 15, ma semplicemente che il primo lascia passare circa il 3% della frazione eritematogena della luce ultravioletta (1/30) e ne blocca perciò il 97% mentre il secondo ne lascia passare circa il 7% (1/15) e ne blocca il 93%. Così se prendiamo un SPF 50 ne lascia passare il 2% (1/50) e ne blocca il 98%. In pratica i prodotti con fattore di protezione alto proteggono sicuramente di più, ma non molto di più.

Non dobbiamo dimenticare che l'SFP indica la capacità filtrante di un prodotto nei confronti delle radiazioni eritemigene, ossia dei raggi UVB (280-320 nm), ma non fornisce alcuna indicazione sull'azione fotoprotettiva verso le radiazioni UVA (320-400 nm). Considerato che la quasi totalità dei prodotti cosmetici presenti sul mercato, presenta una capacità protettiva anche nei confronti delle radiazioni UVA diventa necessario determinare la capacità protettiva del prodotto anche nei confronti delle radiazioni UVA che colpiscono la cute. In questo caso non è di alcun aiuto l'arrossamento cutaneo in quanto le radiazioni UVA sono dotate di un effetto eritemigene praticamente nullo.

Per valutare la capacità fotoprotettiva nei confronti dei raggi UVA si utilizza la determinazione della quantità di energia necessaria a produrre una pigmentazione superficiale indicata con la sigla MPD=minima dose pigmentogena. Per questo parametro si sfrutta l'effetto Meierosky ovvero la capacità delle radiazioni UVA di imbrunire (maturare) la melanina presente nella cute (si tratta di un effetto di breve durata, circa 48 ore).²⁸ Il valore così ottenuto rappresenta la capacità protettiva nei confronti delle radiazioni

UVA. Nella determinazione della capacità protettiva nei confronti dei raggi UVA possono essere utilizzate metodiche in vivo o in laboratorio come il Metodo PPD^{29,30} che prevede una misurazione colorimetrica dopo 2 ore dall'irradiazione o il Metodo IPD che si avvale della misurazione colorimetrica dopo 15 minuti dall'irradiazione.

Secondo le raccomandazioni della Commissione europea sull'efficacia dei prodotti solari, il fattore di protezione UVA di un prodotto deve costituire almeno un terzo dell'intero fattore di protezione. Tutti i prodotti in commercio che soddisfano questo standard di qualità recano, come marchio, un cerchio all'interno del quale è scritto UVA.

Alcuni protettori solari, particolarmente sensibili all'esposizione alle radiazioni solari, perdono la capacità di assorbire i raggi ultravioletti e, di conseguenza, di proteggere la cute da essi. Per risolvere il problema della stabilità dei filtri solari³¹ è stato introdotto il concetto di quencer, ovvero di un filtro (ad es. 4-Methylbenzylidene camphor³²) che viene introdotto all'interno della formula cosmetica allo scopo di migliorare la resistenza e la stabilità delle formulazioni ottenute. Convenzionalmente la capacità di mantenere invariata l'attività protettiva di un filtro solare, viene misurata con l'indice "parasol". Si tratta di un numero che rappresenta la capacità del prodotto solare di mantenere l'indice originario dopo esposizione al sole di 1 ora.

Oltre alla fotostabilità un altro problema da tener presente è la resistenza del presidio solare alla dilavabilità con l'acqua dopo il bagno o al sudore.³³ In linea di massima dopo aver sudato molto o dopo il bagno è consigliabile riapplicare il prodotto solare al fine di conservare l'effetto protettivo iniziale. In ogni caso sono disponibili prodotti solari con elevata capacità di resistere all'acqua. In base a tale caratteristica i filtri sono classificati in: Water Resistant (WR) che conservano immutata la loro efficacia fotoprotettiva dopo 40 minuti di immersione in acqua e Water Proof (WP) che conservano la loro efficacia anche dopo 80 minuti di immersione.

Inoltre va tenuto presente che la protezione reale fornita da uno schermo è condizionata dalla quantità di prodotto applicata. L'SPF viene infatti determinato in un test di laboratorio condotto applicando una quantità di prodotto pari a 2 mg/cm² (ciò significa che per cospargere tutto il corpo occorrono mediamente circa 35 ml di prodotto!), quantità ben lontane dalle reali condizioni d'impiego). Pertanto gli schermi solari, nelle quantità che vengono applicate sulla cute nelle reali condizioni d'uso, forniscono un grado di protezione molto inferiore a quello indicato in etichetta. D'altro canto, l'applicazione di quantità pari a quelle dei test sarebbe poco confortevole oltre che piuttosto costosa (una confezione da 200 ml basterebbe per circa 5 applicazioni in tutto il corpo). Per compensare ciò, molti consigliano: i) di fare 2 applicazioni successive (una 15-30 minuti prima di esporsi al sole e l'altra 15-30 minuti dopo l'inizio dell'esposizione); ii) oppure di non utilizzare mai un SPF inferiore a 30, verificando che protegga anche nei confronti degli UVA; iii) oppure di applicare una quantità di crema solare pari a quella che può essere apposta su due dita o la quantità che può essere contenuta in un cucchiaino da tè a secondo del distretto corporeo.

In pratica non è semplice scegliere un protettore solare in quanto alle variabili individuali bisogna aggiungere numerosi altre variabili legate alla sua formulazione. Non ultima, ad es., la valutazione del PAO (period after opening) indicato sulla confezione con l'immagine di un vasetto di crema aperto indicante i mesi entro i quali utilizzare il cosmetico a seguito dell'apertura della confezione.³³ A ciò attualmente bisogna aggiungere i problemi legati all'impatto ambientale soprattutto marino. Diverse ricerche hanno documentato che alcune sostanze comunemente presenti nei pro-

dotti solari come l'ossibenzone e l'ottimetossicinnamato potrebbero contribuire allo sbiancamento e alla scomparsa di una buona percentuale delle barriere coralline. Alcuni studi hanno dimostrato che il deterioramento si verifica dopo appena 18-48 ore dall'esposizione a quantità anche basse di crema solare (10 microlitri per litro di acqua marina) e che dopo 96 ore lo sbiancamento è completo. Per contro, però, diversi Autori sostengono che ciò non corrisponde a verità e che tutto dipenda dai cambiamenti climatici, dall'anomalo innalzamento della temperatura degli oceani, dall'inquinamento e dall'acidificazione dell'acqua che determinerebbe una sorta di osteoporosi dei coralli. Nonostante gli studi siano contrastanti alcuni paesi hanno deciso di bandire dalle proprie spiagge alcuni tipi di solari. Ad es. dal primo gennaio del 2020 il piccolo Stato insulare di Palau è il primo Paese al mondo dove è entrato in vigore il divieto di utilizzare le creme solari che contengono almeno uno di 10 ingredienti considerati tossici per i coralli e la vita marina. In tale stato nessuno può più comprare, vendere o utilizzare creme solari "reef toxic". I negozi che saranno trovati a vendere i protettori solari vietati saranno assoggettati a multa. Parimenti i flaconi di prodotti "proibiti" verranno confiscati ai turisti al loro arrivo nel Paese. In ogni caso sembra che un quarto dei solari che vengono spalmati sulla pelle entro venti minuti viene immesso direttamente in mare ed entra in contatto con i pesci e con i molluschi e di conseguenza nella catena alimentare di cui anche noi facciamo parte.³⁴⁻³⁶

Fotoprotezione meccanica

Parliamo ora di un altro aspetto legato alla cosiddetta fotoprotezione meccanica ovvero gli indumenti. I prodotti tessili si comportano un po' come una crema solare.^{37,38} Essendo schermanti, proteggono dal sole, ma ciò che interessa è soprattutto la loro capacità di protezione dai raggi ultravioletti. Per questa ragione il fattore di protezione dei prodotti tessili riferito ai raggi UV si chiama UPF: UV Protection Factor. Il nome è diverso, ma il numero ha la stessa funzione dell'SPF delle creme solari. Il fattore di protezione UPF indica quindi quante ore possiamo restare al sole assorbendo una quantità di radiazioni ultraviolette che, senza alcun indumento, assorbiremmo in un'ora. Tutti i tessuti offrono una protezione dai raggi UV, piccola o grande che sia, pertanto di ogni tessuto è possibile misurare il fattore di protezione mediante norme riconosciute a livello internazionale (p.e. UNI EN 13758-1:2007). Il fattore UPF è influenzato da numerosi fattori:

- Porosità del tessuto (o cover factor), un intessuto maggiormente intricato, offre una migliore protezione
- Le stoffe sintetiche in poliestere sono più protettive in quanto contengono anelli di benzene capaci di bloccare la radiazione UV, rispetto ai tessuti in cotone o in lino sebbene siano tessuti scomodi per quanto attiene lo scambio di umidità con l'ambiente
- Additivi inseriti nelle fibre ed altri trattamenti
- Spessore del tessuto, un tessuto più spesso può incrementare la protezione offerta
- I tessuti scuri sono più protettivi dei bianchi o pastello, assorbendo meglio i raggi UV
- Stoffa asciutta o bagnata. Quest'ultima in genere riduce sensibilmente la protezione UPF offerta, per via della deformazione del tessuto, nonché delle proprietà rifrattive proprie dell'acqua.³⁹

Secondo i test della rivista Consumer Reports un UPF 30 è un valore da considerarsi molto buono per un tessuto protettivo. Ma, contrariamente all'opinione comune, i tessuti estivi molto chiari e

leggeri offrono una protezione insufficiente ai raggi UV. In Italia l'Ente nazionale Italiano di Unificazione ha recepito la norma tecnica europea EN che asserisce che per essere considerato anti-UV un capo di abbigliamento deve riportare in etichetta il simbolo di un sole giallo con ombreggiatura contenente il numero della norma (EN 13758-2) ed il numero del fattore protettivo misurato che dovrà essere 40+ o superiore.

Da qualche anno accanto alle previsioni meteo per località si può trovare anche l'UV-index che descrive il livello di radiazione ultravioletta solare che raggiunge la superficie terrestre in una certa area geografica.⁴⁰ Si tratta di un'unità di misura raccomandata dall'OMS che è in grado di descrivere sia il livello di radiazione ultravioletta che raggiunge il suolo che di stimare in modo approssimativo il danno che tali radiazioni possono causare alla pelle se non è protetta, ovviamente a secondo del fototipo. L'indice UV è stato concepito nell'ottica di aumentare la consapevolezza della popolazione sui rischi di una eccessiva esposizione alla radiazione solare ed è stato sviluppato nell'ambito di una collaborazione tra l'OMS, il Programma per l'ambiente delle Nazioni Unite (UNEP), l'Organizzazione Meteorologica Mondiale e la Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non-ionizzanti (ICNIRP). Per il calcolo o la misurazione dell'UV Index viene preso in considerazione il contenuto totale di ozono dell'atmosfera, la posizione geografica del luogo; l'altitudine; l'ora del giorno; la stagione dell'anno; le condizioni atmosferiche; il tipo di superficie. L'indice UV viene solitamente rappresentato da un numero e da un pittogramma. La cifra indica il valore dell'indice UV, ossia l'intensità della radiazione UV. Il pittogramma illustra invece il comportamento da adottare. Ovviamente più è alto il valore, maggiore è il potenziale di danno per la pelle e per gli occhi e minore è il tempo necessario perché tale danno si verifichi.

Fotoprotezione: il ruolo dei nutraceutici e della nicotinamide

Attualmente, al fine di potenziare e coadiuvare la fotoprotezione viene proposta l'assunzione di numerosi alimenti dotate di attività antiossidante e prevenzione della formazione di radicali liberi. Questi prodotti (meglio definiti nutraceutici solari) non devono essere utilizzati come garanzia di protezione all'esposizione solare, poiché non solo non sostituiscono la protezione solare topica e/o la protezione meccanica ma anche perché non ci sono prove validate scientificamente che abbiano la capacità di impedire ai raggi UV di penetrare nella pelle.⁴¹

Le sostanze naturali contenute negli alimenti e dotate di attività antiossidante, di quencer dell'ossigeno singoletto, di scavenger di radicali liberi e di prevenzione nella formazione dei radicali liberi sono: Carotenoidi (beta-carotene, licopene, astaxantina e luteina); Vitamina c e Vitamina E; a-tocoferolo; Acidi grassi (acido eicosapentaenoico, omega-3); Polifenoli (flavonoidi, picogenolo, resveratrolo); Zn, Mn, Cu, Se (cofattori di enzimi antiossidanti), unitamente ai Probiotici, al Polypodium leucotomos e alla Nicotinamide

Per quanto concerne i carotenoidi l'effetto fotoprotettivo (per altro moderato) è strettamente dipendente dalla dose somministrata (>20 mg/die) e dalla durata del trattamento (almeno 10 settimane). Dosi e periodi di somministrazione inferiori non hanno determinato alcun effetto significativo. La somministrazione di una miscela di β-carotene, luteina e licopene (8 mg/die di ognuno) per un periodo di 12 settimane ha mostrato una efficacia paragonabile a quella di dosi elevate di β-carotene somministrate per uguali periodi di tempo. Effetti protettivi soddisfacenti sono stati ottenuti utilizzando una miscela di β-carotene e licopene (6 mg/die di ognuno) con

l'aggiunta di 10 mg di alfa-tocoferolo e 75 µg di selenio già dopo 7 settimane. Altri carotenoidi come astaxantina e luteina si trovano in alta concentrazione in molti vegetali a foglia verde come gli spinaci, cavolfiore e cavoli.⁴² Hanno spiccate proprietà antiossidanti superiori al beta-carotene.⁴³ La loro azione aumenta sensibilmente se si associa anche la vitamina C ed E.⁴⁴ Diversi studi hanno evidenziato che indipendentemente dai carotenoidi la contemporanea assunzione di vitamina E e di vitamina C ad alte dosi (somministrazione quotidiana di 2 g di vitamina C e 1000 IU di vitamina E) è in grado di proteggere dall'eritema solare, mentre se tali vitamine sono assunte singolarmente non hanno alcuna capacità né antiossidante né fotoprotettiva. I polifenoli si trovano principalmente nella frutta e nelle bevande di origine vegetale come succhi di frutta, caffè, vino rosso e tè verde.⁴⁵ Nell'animale da esperimento i polifenoli del tè verde hanno dimostrato di avere un effetto fotoprotettivo, anticarcinogenico e immunoprotettivo grazie alla presenza di quattro polifenoli, tra questi l'epigallocatechina-3-gallato è il più attivo.⁴⁶ Il picnogenolo è una ulteriore fonte di flavonoidi, estratti dalla corteccia di pino marittimo (*Pinus pinaster*) con potente azione antiossidante e capacità di modulare l'eritema indotto dai raggi UV.

Per ottenere un incremento della capacità fotoprotettiva è necessario utilizzare più di un antiossidante. Il pool di molecole antiossidanti agisce meglio della monoterapia. La miscela di sostanze antiossidanti andrebbe somministrata mesi prima dell'esposizione al sole ed il trattamento proseguito per tutta la dura della fotoesposizione. Per evitare effetti collaterali da accumulo dei singoli composti è consigliabile alternare i diversi antiossidanti. I probiotici sono componenti alimentari non vitali, che conferiscono benefici salutari agli ospiti, associati alla modulazione del microbiota. I principali probiotici utilizzati dall'uomo e dagli animali sono enterococchi, lattobacilli e bifidobatteri, che fanno parte della flora naturale del tratto intestinale. Studi clinici che utilizzano probiotici batterici (*Lactobacillus johnsonii* NCC 533) per modulare l'omeostasi del sistema immunitario cutaneo, alterato a causa dell'esposizione ai raggi UV dal simulatore solare nell'uomo, suggeriscono che alcuni probiotici possono aiutare a preservare l'omeostasi cutanea modulando il sistema immunitario della pelle.⁴⁷⁻⁴⁹

Il *Polypodium leucotomos* è un estratto botanico, originato da una felce tropicale che cresce nelle zone dell'America centrale e meridionale, più frequentemente ad altitudini da 700 a 1.300 metri. In letteratura una serie di studi scientifici⁵⁰⁻⁵⁴ ha dimostrato molteplici meccanismi d'azione di questo fitoestratto: azione antiossidante, azione immunoprotettiva, protezione del DNA e riorganizzazione dell'architettura della pelle. Il suo picco plasmatico è di 2 ore e la sua emivita di 6 ore; il suo effetto maggiore si verifica tra le 2 e le 4 ore dopo l'ingestione; la sua dose varia da 1 a 5 compresse (250 mg), a secondo del grado di esposizione solare.

La nicotinamide è l'amide della vitamina B3 (niacina); è un precursore di coenzimi essenziali, quali il NAD⁺ (Nicotinamide Adenin Dinucleotide). Previene la deplezione cellulare dei livelli di NAD⁺ in risposta all'esposizione ai raggi UV; Agisce da "booster" metabolico, favorendo la riparazione del DNA danneggiato; contribuisce all'attività antiossidante; riduce la reazione flogistica. In diversi studi clinici, il trattamento con nicotinamide per via orale alla dose di 750-1000 mg die ha significativamente ridotto l'incidenza di tumori cutanei non melanocitari e di cheratosi attiniche e ridotto il grado di immunosoppressione indotto da raggi UV dopo somministrazione. In base ai dati disponibili in letteratura, la somministrazione di nicotinamide *per os* ad una dose compresa tra 500 e 1000 mg die, esercita attività fotoprotettiva ed è efficace nel prevenire sia la formazione di nuove cheratosi attiniche che di "non

melanoma skin cancer". Poiché è stato documentato che la nicotinamide perde la sua azione preventiva in seguito alla sospensione del trattamento, l'assunzione dovrebbe essere cronica in tutti i pazienti considerati a rischio anche perché molto ben tollerata, quando somministrato cronicamente, in dosi superiori al grammo die.⁵⁵ Da settembre 2018 è entrata a far parte della lista di farmaci erogabili a totale carico del SSN come trattamento chemiopreventivo in soggetti con una storia di almeno due carcinomi cutanei, spinocellulari o basocellulari, dopo intervento chirurgico.⁵⁶

Bibliografia

1. Madronich S. Implications of recent total atmospheric ozone measurements for biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface. *Geophys Res Lett* 1992;19:37-40.
2. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, et al. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci* 2013;12:54-64.
3. Sliney DH, International Commission on Illumination Radiometric Quantities and Units Used in Photobiology and Photochemistry: Recommendations of the Commission Internationale de l'Eclairage (International Commission on Illumination) *Photochem Photobiol* 2007;83:425-32.
4. International Commission on Illumination CIE 134/1999 TC 6-26 report: Standardization of the Terms UV-A1, UV-A2 and UV-B
5. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:638S-645S.
6. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *Int J Mol Sci* 2013;14:12222-48.
7. Swerdlow AJ, English JS, MacKie RM, et al. Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous melanoma. *BMJ* 1988;297:647-50.
8. English DR, Rouse IL, Xu Z, et al. Cutaneous malignant melanoma and fluorescent lighting. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:1191-7.
9. Diffey BL. Human exposure to ultraviolet radiation. *Semin Dermatol* 1990;9:2-10.
10. Chedekel MR, Zeise I. Melanina: protezione di capelli e cute da danno ambientale. *Cosmet Technol* 2000;3:19-23.
11. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-71.
12. Sheehan JM, Cragg N, Chadwick CA, et al. Repeated ultraviolet exposure affords the same protection against DNA photodamage and erythema in human skin types II and IV but is associated with faster DNA repair in skin type IV. *J Invest Dermatol* 2002;118:825-9.
13. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Short-term and long-term cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2002;4:1-22.
14. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 2005;32:191-205.
15. de Laat A, van Tilburg M, van der Leun JC, et al. Cell cycle kinetics following UVA irradiation in comparison to UVB and UVC irradiation. *Photochem Photobiol* 1996;63:492-7.
16. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006;150:25-38.
17. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Short-term and long-term

- cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2002;4:1-22.
18. Apice P. Abbronzatura e stile di vita dal 1970 ad oggi – *Cosmetic News* 147/02 391
 19. Murphy GM. Photoprotection: public campaigns in Ireland and the U.K. *Br J Dermatol* 2002;146:31-3.
 20. Katiyar SK. UV-induced immune suppression and photocarcinogenesis: chemoprevention by dietary botanical agents. *Cancer Lett* 2007;255:1-11.
 21. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venerologia, Atti del Seminario Radiazioni UV e Ambiente*
 22. S. Lubner. E. Passerini. I rischi dell'esposizione ai raggi solari: metodi, strumenti e comportamenti per una corretta protezione cutanea — *Kosmetica* luglio – agosto 2000 46 – 50.
 23. Monfrecola G. L'esposizione al sole: precauzioni, consigli e avvertenze — *Kosmetica* settembre 2003 52 – 54.
 24. Crane LA, Asdigian NL, Barón AE, et al. Mailed intervention to promote sun protection of children: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2012;43:399–410.
 25. Ghazi S, Couteau C, Paparis E, Coiffard LJM. Interest of external photoprotection by means of clothing and sunscreen products in young children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1026–30.
 26. Cross SE, Innes B, Roberts MS, et al. Human skin penetration of sunscreens nanoparticles: in vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulations. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20:148-54.
 27. Rigano L. I fattori di protezione solare: determinazione e confronti– *Cosmetic News* 138/01 178 – 180.
 28. Kamand H, Ahmad Nasrollahi S, Firooz A, et al. Comparison of UVA protection factor measurement protocols. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020;13:351-8.
 29. Moyal D, Chardon A, Kollias N. Determination of UVA protection factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the end point (part 1): calibration of the method. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:245-9.
 30. Moyal D, Chardon A, Kollias N. UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method (part 2) *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:250-5.
 31. Rigano L. Fotostabilità dei filtri solari – Luigi Rigano – *Cosmetic News* – 138/01 181 – 182
 32. European Cosmetics Association. COLIPA Guidelines . Guidelines for evaluating sun product water resistance. Oct, 2004.
 33. Cosmetics Europe: Guidelines on stability testing of cosmetic products.
 34. Tim Wjgerde et al. Adding insult to injury: Effects of chronic oxybenzone exposure and elevated temperature on two reef-building corals. *Sci Total Environ* Vol. 773;1 september 2020
 35. Hughes TP, Kerry JT, Baird AH, et al. Global warming transforms coral reef assemblages. *Nature* 2018;556:492-6.
 36. Albright R, Caldeira L, Hosfelt J, et al. Reversal of ocean acidification enhances net coral reef calcification. *Nature* 2016;531:362-5.
 37. Gies P. Photoprotection by clothing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:264-74.
 38. Morison WL. Photoprotection by clothing. *Dermatol Ther* 2003;16:16–22
 39. Gambichler T, Hatch KL, Avermaete A, et al. Influence of wetness on the ultraviolet protection factor (UPF) of textiles: in vitro and in vivo measurements. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:29-35.
 40. World Health Organization. Global solar UV index. A practical guide. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
 41. Rona C, Berardesca E. Aging skin and food supplements: the myth and the truth. *Clin Dermatol* 2008;26:641-7.
 42. Higuera-Ciapara I, Félix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:185-96.
 43. Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, et al. Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp Dermatol* 2009;18:222-31.
 44. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, et al. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002;15:307-15.
 45. Manach C, Scalbert A, Morand C, et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47.
 46. Jeon HY, Kim JK, Kim WG, Lee SJ. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:137-41.
 47. Guéniche A, Benyacoub J, Buetler TM, et al. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol* 2006;16:511-7.
 48. Peguet-Navarro J, Dezutter-Dambuyant C, Buetler T, et al. Supplementation with oral probiotic bacteria protects human cutaneous immune homeostasis after UV exposure-double blind, randomized placebo controlled clinical trial. *Eur J Dermatol* 2008;18:504-11.
 49. Guéniche A, Philippe D, Bastien P, et al. Probiotics for photoprotection. *Dermatoendocrinol* 2009;1:275-9.
 50. Gonzalez S, Pathak MA. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and skin photosensitization by *Polypodium leucotomos*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12:45-56.
 51. Capote R, Alonso-Lebrero JL, García F, et al. *Polypodium leucotomos* extract inhibits trans-urocanic acid photoisomerization and photodecomposition. *J Photochem Photobiol B* 2006;82:173-9.
 52. Alonso-Lebrero JL, Domínguez-Jiménez C, Tejedor R, et al. Photoprotective properties of a hydrophilic extract of the fern *Polypodium leucotomos* on human skin cells. *J Photochem Photobiol B* 2003;70:31-7.
 53. Caccialanza M, Recalcati S, Piccinno R. Oral *polypodium leucotomos* extract photoprotective activity in 57 patients with idiopathic photodermatoses. *G Ital Dermatol Venereol* 2011;146:85-7.
 54. Ahmed AM, Lopez I, Perese F, et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Oral *Polypodium leucotomos* Extract as an Adjunct to Sunscreen in the Treatment of Melasma. *JAMA Dermatol* 2013;149:981-3.
 55. Snaird VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Exp Dermatol* 2019;28 :15-2.
 56. *Gazzetta Ufficiale Repubblica italiana Anno 159° - Numero 212 del 12/09/2018*

La strana storia della Madonna del Canonico Van der Paele di Van Eyck

Massimo Papi

Coordinatore del gruppo di studio di Dermatologia Vascolare e Vulnologia ADOI

Un dermatologo può essere protagonista del restauro di un'opera d'arte? A quanto pare, sì!

Il restauro di un quadro è sempre momento molto delicato che deve essere eseguito da professionisti capaci e attenti. Ma ancor di più, se si tratta di capolavori della pittura che hanno segnato la storia e la cultura degli esseri umani. Prova ne è l'esperienza di 14 anni di lavoro eseguiti da un grande restauratore moderno, Gianluigi Colalucci, nella Cappella Sistina rinata a nuovo splendore con la sua splendida e faticosa opera di restauro.¹

Ma, in un passato abbastanza recente, ci ha molto colpito una storia di restauro "maldestro", effettuato su una delle tele più famose di Jean van Eyck, tra i vertici della pittura fiamminga, conservata nel Museo Groninge di Bruges (Belgio): "La Madonna del Canonico Van der Paele" (1436) (Figura 1).

Si tratta di una delle prime Sacre Conversazioni, con tanti elementi simbolici, sorta di colloquio tra la Madonna, alcuni Santi e il committente/donatore dell'opera. Fu richiesta, infatti, al già famoso Van Eyck dal canonico Van der Paele intorno al 1431, quando problemi di salute, avevano costretto quest'ultimo a lasciare alcuni suoi incarichi e indotto a promettere la donazione della tela alla chiesa di Bruges, a fronte di messe a suffragio della sua anima dopo la morte. Probabilmente il prelado soffrì di dolori acuti al braccio e alla spalla, confermato dai documenti della chiesa del 1430 che testimoniano che fu esonerato dai doveri mattutini e che era assente tutto il giorno entro il 1434. La sua patologia sarebbe stata diagnosticata in epoca moderna come possibile polimialgia reumatica e arterite temporale.

Un estremo realismo, reso attraverso le fini velature della pittura a olio che hanno consentito all'artista di raffigurare i più sottili dettagli dell'epidermide, disegna il ritratto del canonico, rappresentato con gli occhiali e il libro da erudito. Non indossa più gli occhiali perché ha interrotto la lettura e si rivolge all'apparizione della Madonna.

Van Eyck non esita a mostrare gli effetti fisici della malattia del canonico tra cui pelle del volto con numerose cheratosi senili e una evidente formazione del labbro inferiore, vista debole, arterie temporali indurite e rigonfie (Figure 2 e 3).

Tuttavia, il fatto d'interesse dermatologico è quello che riguarda il restauro dell'opera realizzato nel 1934 che fece scomparire per incanto una chiara neoformazione cutanea presente sulla zona laterale sinistra del labbro inferiore del prelado e che dopo qualche anno suscitò uno scandalo internazionale (Figura 3). Dopo aver

scritto alcune note critiche al riguardo a partire dal 1951, Cesare Brandi, grande figura italiana del settore, allora Direttore della Scuola Nazionale del Restauro a Roma, ne riassunse la storia nel 1960. Il piccolo libro di Brandi dal titolo "Spazio italiano, ambiente fiammingo", è stato ripubblicato nel 2020 a cura della Nave di Teseo e ci ha molto stimolato a ricordare di nuovo agli amici dermatologi questo episodio.² Fu proprio un dermatologo ad accorgersi della mancanza anatomica dopo il restauro rispetto all'opera originale. Si chiamava Jules Desneux, dermatologo e critico d'arte.³ Il restauratore, infatti, aveva incautamente, per motivi tecnici, o volontariamente, per ragioni estetiche, rimosso la neoformazione del labbro dal volto già affaticato del canonico. È possibile osservare la lesione descritta, nella versione originale dell'opera prima del restauro del 1934, come mostrata nella foto in bianco e nero realizzata dal critico d'arte Fierens Gevaert (Figura 2) nei primi anni del '900. Il dermatologo che aveva osservato e segnalato l'alterazione parla di "cheratoma senile". L'idea che quella formazione potesse essere un epiteloma spinocellulare a noi sembra più verosimile. Anche per la similitudine formale con tante osservazioni cliniche che tutti abbiamo fatto nel corso degli anni (Figura 4).

Di conseguenza è quasi naturale ricordare una gloria della nostra letteratura, Luigi Pirandello, autore della novella *L'uomo dal fiore in bocca*.⁴ È il dialogo notturno tra un condannato a morte perché portatore di un epiteloma del labbro (il fiore in bocca) e un avventore che ha perduto il treno. Ci fa riflettere sul significato della vita e, forse, anche sull'importanza della diagnosi precoce. Con tutto il rispetto dei grandi pittori fiamminghi e dei loro restauratori...

Bibliografia

1. Colalucci G. Io e Michelangelo. Edizioni Musei Vaticani 2015.
2. Brandi C. Spazio italiano, ambiente fiammingo. La Nave di Teseo 2020.
3. Desneux J. Riguer de Jean Van Eyck- A propos d'un diagnostic medical sur un tableau de 1436. Edition des Artistes, s.l. 1951.
4. Pirandello L. L'uomo dal fiore in bocca. Otto/Novecento 2008.

Corrispondente: Massimo Papi, coordinatore del gruppo di studio di Dermatologia Vascolare e Vulnologia ADOI, Italia.
E-mail: mapapi57@gmail.com



Figura 1. Jean Van Eyck: La Madonna del canonico Van der Paele, 1436. Museo Groninge di Bruges (Belgio).



Figura 3. Il canonico Van der Paele senza la lesione del labbro nella nuova versione dell'opera dopo il restauro.



Figura 2. Fierens Gevaert: La renaissance septentrionale, 1905. La lesione del labbro è evidente prima del restauro dell'opera.



Figura 4. Eptelioma spinocellulare del labbro inferiore.

QUIZ CLINICI

Quiz Clinico 1 - Una neoformazione papulo-nodulare al lobo dell'orecchio

Riccardo Sirna

Giovane ragazza di circa 15 anni che si presenta all'osservazione dermatologica per la presenza di una neoformazione papulo-nodulare presente ormai da qualche mese, asintomatica, con dolenzia solamente allo stringimento del lobo dell'orecchio sinistro. La madre riferisce che, fino tempo addietro, la ragazza era solita portare orecchini del tipo "passante", ma che, per la chiusura recente del foro effettuato circa due anni prima, ormai aveva abbandonato questa abitudine e quelli a clip, proprio per la presenza della lesione, non riusciva a tollerarli.

La paziente godeva di buona salute e portava capelli lunghi, non curati, che le nascondevano così le orecchie. Durante la visita sembrava leggermente assente, poco attenta e poco propensa al colloquio lasciando riferire quasi tutto alla madre che però appariva molto vaga sull'insorgenza della lesione, su altri possibili fattori scatenanti e/o reazioni infiammatorie pregresse. Il motivo della visita era rappresentato dalla impossibilità di portare gli orecchini e la ricerca dell'autorizzazione da parte del medico ad effettuare un nuovo "buco" nonostante la neoformazione presente. Tutto questo stranamente associato ad un aspetto abbastanza trasandato sia nel vestire che nella cura della persona.

DIAGNOSI: possibile reazione cheloidea a seguito della perforazione del lobo ed all'uso degli orecchini. La consistenza sembrava però più dura ed il colorito rosso bluastrò che si scorgeva sulla lesione ci facevano avere qualche dubbio.



Quadro clinico della lesione.

QUIZ CLINICI

Quiz Clinico 2 - Enigma ricostruttivo: riparazione di un difetto della commissura labiale dopo chirurgia micrografica

Roberto Cecchi, Diletta Bonciani, Imma Savarese, Laura Vanzi

Un uomo di 75 anni giungeva alla nostra osservazione con un carcinoma basocellulare della commissura labiale destra (Figura 1). La neoformazione era recidivata dopo intervento di exeresi eseguito 15 mesi prima. Il referto istologico indicava la presenza di un carcinoma basocellulare di tipo sclerodermiforme, che raggiungeva i margini chirurgici laterali.

La lesione veniva asportata con tecnica micrografica Mohs Tübingen (margin strip method) "a fresco". Furono necessari 2 stadi di exeresi per avere margini laterali e inferiore liberi da tumore. Il difetto residuo misurava 2,3 x 1,5 cm (Figura 2). Come avreste ricostruito tale difetto?



Figura 1. Carcinoma basocellulare recidivante della commissura labiale destra.



Figura 2. Difetto dopo il primo stadio di exeresi Mohs Tübingen 'a fresco' e marcatura dei margini da ampliare.

GIOCHI

CruciDerma

Ferdinando Amerighi

1	2	3			4	5	6	7	8			9		10
11				12							13			
14			15							16			17	
	18	19							20					
21								22						23
24			25				26						27	
		28							29			30		
31	32		33				34	35						36
37		38			39	40		41						
42					43						44			

ORIZZONTALI

- 1) Battaglia navale tra Romani nel 31 a.c.
- 4) Vi nacque Papa Gregorio VII
- 9) C'è di Lana sulle Dolomiti
- 11) Rosalino Cellamare
- 12) Nome della Prati
- 13) Como
- 14) Pagliai
- 15) Montuosa e di bici
- 16) C'è da cocco e da datteri
- 18) Diminuzione del colore della pelle
- 20) Dietlinde della TV
- 21) Florido, cicciottello in Toscana
- 22) Grande fazzoletto da testa
- 24) Al centro dell'ansa
- 25) Domanda on line
- 26) Contrario di debolezza
- 27) Lettonia... in auto
- 28) Monete della ex Jugoslavia
- 29) Ragazze senesi
- 31) Caltanissetta e cloro
- 33) Attesa impiego
- 34) Svalutare, considerare poco
- 37) Pronome relativo
- 39) Capitale della Maremma
- 41) Roger 007 e Sir
- 42) Società Dermatologi ambulatoriali
- 43) Stirling pilota automobilista degli anni 50
- 44) Provincia sicula

VERTICALI

- 1) Ciclista sardo
- 2) Fabbrica elettrodomestici di Conegliano
- 3) Dentro
- 4) Sazia
- 5) Scrisse l'Iliade
- 6) Riportano il sangue al cuore
- 7) C'è a delta e variabile
- 8) Napoli
- 9) Bagaglio... sotto la testa
- 10) La signora di Baglioni
- 12) Possono essere gonfiati
- 13) Le produce ex Paron della Fiorentina
- 15) Via romana verso l'Etruria
- 16) Il twitter di Totò Riina
- 17) Glenn di "In the moon"
- 19) Andrea Doria
- 20) Sporco, zozzo
- 21) Ragazza formosa, ramo del Po
- 22) Prato
- 23) Patria di Ciriaco De Mita
- 26) Federazione italiana scherma
- 30) An Men... a Pechino
- 32) Insieme a lei
- 35) Servizio Messaggi Multimediali
- 36) Intercalare tipico sardo
- 38) Numerazione automatica in Access
- 39) Morandi nazionale
- 40) Le estremità del ramo

SOLUZIONI - QUIZ CLINICI

Soluzione Quiz Clinico 1

DIAGNOSI: Ritenzione della clip di arresto dell'orecchino.

La “strana” consistenza ed il colorito rosso bluaastro e la dolenzia provocata dallo stringimento del lobo auricolare ci aveva suggerito di effettuare una semplice indagine radiografica che evidenziava, in seno al lobo stesso, la presenza di una clip di arresto degli orecchini (Figure 1 e 2).

In anestesia locale, con una semplice incisione della lesione, si procedeva alla estrazione della clip (Figura 3). Veniva poi asportato il tessuto di granulazione formatosi e la breccia veniva chiusa con punti di sutura.

Alle domande poste sia alla paziente che alla madre su come potesse essere accaduta questa particolare evenienza entrambe sono state molto evasive e sfuggenti. La giovane confermava l'impressione da noi avuta al momento della visita che si trattasse di soggetto trasandato e poco attento alla cura del proprio corpo, forse anche con problematiche di tipo comportamentale.



Figura 1. Visione della Rx.



Figura 2. Clip di arresto di orecchino e orecchino.



Figura 3. Estrazione chirurgica della clip dal lobo.

Soluzione Quiz Clinico 2

La perdita di sostanza, di forma ovalare coinvolgeva il labbro inferiore fino all'angolo commissurale destro e più lateralmente un'area contigua della guancia. A livello labiale il difetto interessava il vermiglione, la cute e parte del piano muscolare. Residuava inoltre un minimo difetto del vermiglione del labbro superiore in prossimità della commissura. Le mucose labiali e geniena erano indenni.

La gamma di interventi a livello labiale va da semplici escissioni riparabili con sutura diretta fino alla resezione radicale di neoplasie, che rendono necessaria la ricostruzione in toto del labbro superiore o inferiore.¹

La riparazione della commissura labiale è generalmente complessa, per la necessità di preservare la funzione sfinterica e la simmetria cosmetica delle labbra.¹ Le opzioni disponibili sono piuttosto limitate. In generale è necessario aderire alla regola delle subunità estetiche, ricostruendo ciascuna di esse in modo completo per garantire un risultato estetico ottimale.

Nel nostro paziente la ricostruzione veniva effettuata con l'impiego di un lembo di trasposizione mielo-labiale (o nasogenieno) a peduncolo vascolare inferiore, allestito lungo il solco naso-genieno (Figura 1). Dopo incisione dei piani cutanei fino al sottocute e successiva sottominatura tale lembo veniva trasposto sul difetto e suturato a strati (muscolare e cutaneo) con sutura riassorbibile profonda in vicryl 5-0 e in superficie con monofilamento poliammidico 5-0 non riassorbibile (sutura semplice a punti staccati). La porzione di vermiglione asportata veniva ricostruita mediante avanzamento della mucosa labiale corrispondente, dopo scollamento fino al fornice. Il piccolo difetto del vermiglione del labbro superiore veniva chiuso con accostamento diretto dei margini. L'area donatrice del lembo veniva infine riparata con sutura diretta disposta lungo la piega mielo-labiale (Figura 2). L'intera procedura veniva effettuata in anestesia locale, senza complicanze di rilievo.



Figura 1. Difetto finale dopo 2 stadi di exeresi micrografica e disegno del lembo di trasposizione mielo-labiale.



Figura 2. Sutura del lembo dopo trasposizione sul difetto e sutura diretta della zona donatrice.

Il risultato estetico e funzionale è stato giudicato molto soddisfacente dal paziente medesimo, con perfetta conservazione della funzione sfinterica. Tale risultato appare ben evidente 2 anni e mezzo dopo l'intervento, in assenza di segni di recidiva locale (Figura 3).



Figura 3. Risultato dopo 2 anni e mezzo.

DISCUSSIONE: Come per altre sedi anatomiche le asportazioni e riparazioni di difetti delle labbra dipendono da vari fattori, come dimensione, profondità, localizzazione della perdita di sostanza e altro.¹ Le possibili soluzioni ricostruttive sono numerose, per lo più rappresentate da plastiche a lembi di vicinanza, ma anche a lembi liberi.

Otero-Rivas e coll.² hanno recentemente proposto un algoritmo ricostruttivo per difetti della commissura labiale. In particolare, perdite di sostanza intermedie o a tutto spessore, se di piccole o medie dimensioni, possono essere riparate con sutura diretta di cunei a tutto spessore, lembi di avanzamento del labbo inferiore (incluso il vermiglione), tecnica di Estlander. Difetti profondi o completi di dimensioni intermedie/ampie possono essere ricostruiti con lembi di trasposizione (mielolabiali, mentonieri) o lembi romboidali (singoli, doppi).²

I lembi di trasposizione sono eccellenti procedure che mobilizzano tessuto della parte mediale inferiore delle guance per la copertura soprattutto di difetti cutanei laterali delle labbra.³

Essi possono avere sia un peduncolo vascolare inferiore che superiore. Le suture dirette delle zone donatrici possono quindi essere posizionate nella piega mielo-labiale o nella cresta infra-orale (o sotto il mento), rendendole così meno visibili.^{2,3}

Nel nostro paziente abbiamo optato per una ricostruzione plastica con lembo di trasposizione genieno a peduncolo inferiore, con sutura della zona donatrice perfettamente corrispondente al solco naso-labiale. Tale scelta ha prodotto un eccellente risultato cosmetico e funzionale.

Bibliografia

1. Mason CL, Arpey CJ, Whitaker DC. Regional reconstruction. Trunk, extremities, hands, feet, face (perioral, periorbital, cheek, nose, forehead, ear, neck, scalp). In: Robinson JK, Hanke W, Sengemann RD, Siegel DM, editors. *Surgery of the Skin. Procedural Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 381–99.
2. Otero-Rivas MM, Alonso-Alonso T, Pérez-Bustillo A, Rodríguez-Prieto MA. Reconstruction of surgical defects of the labial commissure. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:e49-e54.
3. Summers BK, Siegle RJ. Facial cutaneous reconstructive surgery: Facial flaps. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:917-41.

SOLUZIONI - GIOCHI

Soluzione CruciDerma

¹ A	² Z	³ I	O		⁴ S	⁵ O	⁶ V	⁷ A	⁸ N	A		⁹ C	O	¹⁰ L
¹ R	O	N		¹ P	A	M	E	L	A		¹² C	O		I
¹ U	P		¹ C	A	T	E	N	A		¹ P	A	L	¹⁷ M	A
	¹ P	¹⁹ A	L	L	O	R	E		¹ L	I	L	L	I	
¹ G	A	D	O	L	L	O		² P	E	Z	Z	O	L	²³ A
¹ N	S		² D	O	L		² F	O	R	Z	A		² L	V
O		² D	I	N	A	R	I		² C	I	T	¹ T	E	
³¹ C	³ L		³³ A	I			³ S	¹⁵ M	I	N	U	I	R	¹ E
³⁷ C	U	³ I			³ G	¹ R		⁴ M	O	O	R	E		I
⁴ A	I	D	A		⁴ M	O	S	S			⁴ E	N	N	A



ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI-VENEREOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI e della SANITÀ PUBBLICA



CONGRESSO
ITALIANO DI
DERMATOLOGIA
CLINICA
ADOI2021

Catanzaro, **15 - 18** settembre

www.adoicatanzaro2020.it

www.adoi.it



progettazione grafica ITALYMEETING

dermatology reports

2020; volume 12, n. 2

Table of Contents

Dermatology Reports: A journal coming to a new life	
<i>Luigi Naldi</i>	33
SARS-CoV-2 and the skin, a hidden treasure	
<i>Raffaele Gianotti</i>	34
Quality of life in black African patients with keloid scars	
<i>Komenan Kassi, Kanga Kouame, Alexandre Kouassi, Ange Allou, Isidore Kouassi, Sarah Kourouma, Elidje Ecra, Abdoulaye Sangare</i>	36
Survey of use of herbal and home remedies for hair and scalp among women in North West Saudi Arabia	
<i>Abdullah Alyoussef</i>	40
The correlation between severity of melasma with facial wrinkles in Yogyakarta, Indonesia	
<i>Dinda Saraswati Murniastuti, Kristiana Etnawati, Satiti Retno Pudjiati</i>	47
Topical steroid application can induce branched/reticular vessels in Bowen disease on the upper trunk	
<i>Hiroyo Hashimoto, Yaei Togawa, Naoki Aoyagi, Ryoji Kurita, Rena Oguma, Mari Iwasawa, Keisuke Suehiro, Hiroyuki Matsue</i>	50
A case of streptococcal surgical site infection following Mohs surgery	
<i>Kami B. Lowery, John J. Kohorst, C. Helen Malone, Ikue Shimizu</i>	55
A rare case of Buschke–Löwenstein tumor in HPV-negative patient	
<i>Anfisa Lepekhova, Ekaterina Dunaeva, Natalia Teplyuk, Ekaterina Vertieva</i>	58
A case of post-inflammatory warty dyskeratoma of the chest: Other dermoscopic features	
<i>Vito Ingordo, Gerardo Ferrara, Irene Ingordo, Giuseppe Argenziano</i>	60
Successful treatment of progressive macular hypomelanosis	
<i>Nicholas Leonard, Steven Krueger, Mehdi Rashighi</i>	63
Metastatic extramammary paget disease, a remarkable clinical case and a brief review of a rare disease	
<i>Leonor Fernandes, Joana Graça, Leonor Vasconcelos de Matos, Rita Sampaio, Mafalda Miranda Baleiras, Filipa Ferreira, Marta Mesquita Pinto, Helena Miranda, Ana Martins</i>	65
Case series of cutaneous Langerhans cell histiocytosis in Indonesian children; The clinicopathological spectrum	
<i>Irianiwati Widodo, Nita Sahara, Ery Kus Dwianingsih, Paranita Ferronika</i>	69

All articles are also available at www.pagepress.org/journals/index.php/dr

Dermatology Reports

ISSN 2036-7392

Official Journal of the Italian Association of Hospital Dermatologists
(ADOI - Associazione Dermatologi-Venerereologi Ospedalieri Italiani e della sanità pubblica)
and of the Italian Melanoma Intergroup (IMI)

EDITOR-IN-CHIEF

Luigi Naldi (Vicenza, Italy)

ASSOCIATE EDITORS

Cesare Massone (Genova, Italy)
Francesca Sampogna (Roma, Italy)

SECTION EDITORS

Damiano Abeni (Roma, Italy) *Epidemiology/Clinical Research*
Pier Luca Bencini (Milano, Italy) *Procedural Dermatology and Dermatosurgery*
Vincenzo Bettoli (Ferrara, Italy) *Cutaneous appendages*
Anna Burroni (Genova, Italy) *Psychodermatology*
Eugenia Caggese (Bergamo, Italy) *Patient corner*
Carlo Cota (Ancona, Italy) *Clinical Reviews*
May El Hachem (Roma, Italy) *Pediatric Dermatology*
Enzo Errichetti (Udine, Italy) *Imaging in dermatology*
Fabrizio Fantini (Lecco, Italy) *Melanoma and Dermato-Oncology*
Gerardo Ferrara (Macerata, Italy) *Dermatopathology*
Daniela Ferrari (Vicenza, Italy) *Nursing*

Giuseppe Formato (Campobasso, Italy) *Patient corner*
Ignacio García Doval (Vigo, Spain) *Clinical Reviews*
Massimo Gattoni (Vercelli, Italy) *Procedural Dermatology and Dermatosurgery*
Jean Kanitakis (Lyon, France) *Dermatopathology*
Dennis Linder (Venezia, Italy) *Epidemiology/Clinical Research*
Davide Melandri (Cesena, Italy) *Procedural Dermatology and Dermatosurgery*
Elena Pezzolo (Vicenza, Italy) *Cutaneous appendages*
Bruno Sassolas (Brest, France) *Case Reports*
Paolo Sena (Bergamo, Italy) *Case Reports*
Ignazio Stanganelli (Meldola/FC, Italy) *Melanoma and Dermato-Oncology*
Visnja Zaborski Breton (Ottawa, Canada) *Patient corner*

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Lucia Brambilla (Milano, Italy)
Antonio Cristaudo (Roma, Italy)
Giuseppe Cianchini (Roma, Italy)
Anna Di Landro (Bergamo, Italy)
Ornella De Pità (Roma, Italy)
Luca Fania (Roma, Italy)
Michele Fimiani (Siena, Italy)

Giovanni Ghigliotti (Genova, Italy)
Giovanna Malara (Reggio Calabria, Italy)
Aldo Morrone (Roma, Italy)
Michele Pellegrino (Grosseto, Italy)
Francesca Romano (Napoli, Italy)
Michela Venturi (Cesena, Italy)
Vito Ingordo (Taranto, Italy)

STATISTICAL ADVISOR

Simone Cazzaniga (Bergamo, Italy)



ADOI BOARD OF DIRECTORS

Francesco Cusano *President* (Benevento, Italy)
Riccardo Sirna *Vice-president* (Grosseto, Italy)
Nicola Arpaia (Acquaviva delle Fonti/BA, Italy)
Giuseppe Cianchini (Roma, Italy)
Maria Teresa Corradin (Pordenone, Italy)

Fabrizio Fantini (Lecco, Italy)
Giovanna Galdo (Rionero in Vulture/PZ, Italy)
Luigi Naldi (Vicenza, Italy)
Michele Pellegrino (Grosseto, Italy)



IMI BOARD OF DIRECTORS

Ignazio Stanganelli *President* (Meldola/FC, Italy)
Daniela Massi (Firenze, Italy)
Pietro Quaglino (Torino, Italy)
Corrado Caracò (Napoli, Italy)
Virginia Ferraresi (Roma, Italy)
Antonio M. Grimaldi (Napoli, Italy)

Roberto Patuzzo (Milano, Italy)
Giuseppe Palmieri (Sassari, Italy)
Mario Mandalà (Bergamo, Italy)
Paola Queirolo (Milan, Italy)
Stefania Stucci (Bari, Italy)

Dermatology Reports

Focus, Scope and Objectives

Dermatology Reports is the Official Journal of the Italian *Association of Hospital Dermatologists* (ADOI - Associazione Dermatologi-Venereologi Ospedalieri Italiani e della sanità pubblica) and of the *Italian Melanoma Intergroup* (IMI) publishing scientific papers about skin diseases. Manuscripts dealing with research, biology, epidemiology, clinics of all skin-related diseases are welcome. **Dermatology Reports** publishes original articles, reviews, brief reports and case reports.

Peer Review Process

Our journal follows the ICMJE **Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals** and the **Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing** (joint statement by COPE, DOAJ, WAME, and OASPA)

The Editorial Board of the journal will immediately screen all articles submitted for publication in that journal. Those articles which fail to reach the scientific standards of the journal may be declined without further review. Those articles which satisfy the requirements of the Editorial Board will be sent to a maximum of three referees. These are experts in the field who have agreed to provide a rapid assessment of the article. Every effort will be made to provide an editorial decision as to acceptance for publication within 4-6 weeks of submission. Referees may request a revision of the article to be made. In this case, it is generally understood that only one revised version can be considered for a further appraisal under the peer-review system. The Editorial Board of the journal is responsible for the final selection of referees to conduct the peer-review process for that journal.

The names of referees will not be made available to authors. However, referees will be informed as to the identity of the authors whose articles are subject to review.

All members of the Editorial Board and referees are asked to declare any competing interests they may have in reviewing a manuscript. If on receiving the editorial decision concerning their manuscript authors are not satisfied they are invited to appeal to the Editorial Office. In cases in which this is considered appropriate a second opinion on the manuscript will be requested.

Publication Frequency

All papers are published as soon as they have been accepted, by adding them to the "current" volume's Table of Contents.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Archiving

This journal utilizes the **PKP Preservation Network**, the **Global LOCKSS Network** and **Portico** to create a distributed archiving system among participating libraries and permits those libraries to create permanent archives of the journal for purposes of preservation and restoration.

Pre- and post-prints

PAGEPress allows and encourages authors to deposit both their pre- and post-prints in Open-Access institutional archives or repositories. The primary benefit of pre- and post-print self-archiving is reaching a larger audience which enhances the visibility and impact of your research.

Publication Ethics

Editorship

PAGEPress strongly support the mission of the **COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors**; all individuals collaborating with PAGEPress are strongly invited to comply with this mission.

Ethics

All research articles published by PAGEPress journals are subject to a rigorous ethical standards. Our journals endorses the **Code of Conduct** of the Committee on Publication Ethics (COPE), as well as the **COPE International Standards for Editors and Authors Guidelines**. The Editorial Board of each journal is responsible for the form the peer review process will take; therefore, all authors in the biomedical field must adhere to the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**. PAGEPress endorses the **World Association of Medical Editors (WAME) Policy Statement on Geopolitical Intrusion on Editorial Decisions**, too.

Plagiarism

The Editorial Board of our journals will immediately screen all articles submitted for publication in that journal. All submissions we receive are checked for plagiarism by using online available tools as **iThenticate**®. Any suspected misconduct ends up with a quick rejection and is then reported to the **European Network of Research Integrity Offices** and to the **US Office of Research Integrity**. The European Federation of Academies of Sciences and Humanities (ALLEA) released a **European Code of Conduct on Research Integrity**, which is fully supported by our journals. All authors submitting papers to our journals are required to adopt these policies.

Below some online resource to help you in understanding plagiarism:

Roig, M. **Avoiding plagiarism, self-plagiarism, and other questionable writing practices: A guide to ethical writing**. St Johns University.

Long TC, Errami M, George AC, et al. **Responding to Possible Plagiarism**. Science 2009; 323:1293-1294.

Lewis J, Ossowski S, Hicks J, Errami M, and Garner HR. **Text similarity: an alternative way to search MEDLINE**. Bioinformatics 2006; 22:2298-2304.

Conflict of Interests

Conflict of interest exists when an author (or the author's institution), reviewer, or editor has financial or personal relationships that inappropriately influence (bias) his or her actions (such relationships are also known as dual commitments, competing interests, or competing loyalties). These relationships vary from negligible to great potential for influencing judgment. Not all relationships represent true conflict of interest. On the other hand, the potential for conflict

of interest can exist regardless of whether an individual believes that the relationship affects his or her scientific judgment. Financial relationships (such as employment, consultancies, stock ownership, honoraria, and paid expert testimony) are the most easily identifiable conflicts of interest and the most likely to undermine the credibility of the journal, the authors, and of science itself. However, conflicts can occur for other reasons, such as personal relationships, academic competition, and intellectual passion.

All participants in the peer-review and publication process must disclose all relationships that could be viewed as potential conflicts of interest. Disclosure of such relationships is also important in connection with editorials and review articles, because it can be more difficult to detect bias in these types of publications than in reports of original research. Editors may use information disclosed in conflict-of-interest and financial-interest statements as a basis for editorial decisions.

When **authors** submit a manuscript, whether an article or a letter, they are responsible for disclosing all financial and personal relationships that might bias their work. To prevent ambiguity, authors must state explicitly whether potential conflicts do or do not exist. Authors should do so in the manuscript on a conflict-of-interest notification page, providing additional detail, if necessary, in a cover letter that accompanies the manuscript. Increasingly, individual studies receive funding from commercial firms, private foundations, and government. The conditions of this funding have the potential to bias and otherwise discredit the research.

Scientists have an ethical obligation to submit creditable research results for publication. Moreover, as the persons directly responsible for their work, researchers should not enter into agreements that interfere with their access to the data and their ability to analyze them independently, and to prepare and publish manuscripts. Authors should describe the role of the study sponsor, if any, in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing the report; and the decision to submit the report for publication. If the supporting source had no such involvement, the authors should so state. Biases potentially introduced when sponsors are directly involved in research are analogous to methodological biases.

Editors may request that authors of a study funded by an agency with a proprietary or financial interest in the outcome sign a statement, such as “I had full access to all of the data in this study and I take complete responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.” Editors should be encouraged to review copies of the protocol and/or contracts associated with project-specific studies before accepting such studies for publication. Editors may choose not to consider an article if a sponsor has asserted control over the authors’ right to publish.

Reviewers must disclose to editors any conflicts of interest that could bias their opinions of the manuscript, and they should recuse themselves from reviewing specific manuscripts if the potential for bias exists. As in the case of authors, silence on the part of reviewers concerning potential conflicts may mean either that conflicts exist and the reviewer has failed to disclose them or conflicts do not exist. Reviewers must therefore also be asked to state explicitly whether conflicts do or do not exist. Reviewers must not use knowledge of the work, before its publication, to further their own interests. **Editors** who make final decisions about manuscripts must have no personal, professional, or financial involvement in any of the issues they might judge. Other members of the editorial staff, if they participate in editorial decisions, must provide editors with a current description of their financial interests (as they might relate to editorial judgments) and recuse themselves from any decisions in which a conflict of interest exists.

Informed Consent

PAGEPress journals strictly follows the **ICMJE Protection of Research Participants policy**. Patients have a right to privacy that should not be violated without informed consent. When informed consent has been obtained, editors may request authors to provide a copy before making the editorial decision. Authors can find a template for the Informed Consent **here**.

Manuscripts must be reviewed with due respect for authors’ confidentiality. In submitting their manuscripts for review, authors entrust editors with the results of their scientific work and creative effort, on which their reputation and career may depend. Authors’ rights may be violated by disclosure of the confidential details during review of their manuscript. Reviewers also have rights to confidentiality, which must be respected by the editor. Confidentiality may have to be breached if dishonesty or fraud is alleged but otherwise must be honored. Editors must not disclose information about manuscripts (including their receipt, content, status in the reviewing process, criticism by reviewers, or ultimate fate) to anyone other than the authors and reviewers. This includes requests to use the materials for legal proceedings.

Obligation to Register Clinical Trials

The ICMJE believes that it is important to foster a comprehensive, publicly available database of clinical trials. The **ICMJE defines a clinical trial** as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, etc. Our journals require, as a condition of consideration for publication, registration in a public trials registry. The journal considers a trial for publication only if it has been registered before the enrollment of the first patient. The journal does not advocate one particular registry, but requires authors to register their trial in a registry that meets several criteria. The registry must be accessible to the public at no charge. It must be open to all prospective registrants and managed by a non-profit organization. There must be a mechanism to ensure the validity of the registration data, and the registry should be electronically searchable. An acceptable registry must include a minimum of data elements (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>). For example, ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>), sponsored by the United States National Library of Medicine, meets these requirements.

Protection of Human Subjects and Animals in Research

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in **2013**. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. An Informed Consent statement is always required from patients involved in any experiments. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. Further guidance on animal research ethics is available from the World Medical Association (**2016 revision**) and from the International Association of Veterinary Editors’ Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare. When reporting experiments on ecosystems involving non-native species, Authors are bound to ensure compliance with the institutional and national guide for the preservation of native biodiversity.

Guidelines for Authors

Manuscript will be carefully scrutinized for evidence of plagiarism, duplication and data manipulation; in particular, images will be carefully examined for any indication of intentional improper modification.

Any suspected misconduct ends up with a quick rejection and is then reported to the US Office of Research Integrity.

Ensure that your work is written in correct English before submission.

Professional copyediting can help authors improve the presentation of their work and increase its chances of being taken on by a publisher. In case you feel that your manuscript would benefit from a professional a professional English language copyediting checking language grammar and style, you can find a reliable revision service at:

Charlesworth Author Services

The Corresponding Author, multiple corresponding authors are not allowed, must submit the manuscript online-only through our Manuscript Submission System.

must submit the manuscript online-only through our Manuscript Submission System.

Authors are kindly invited to suggest potential reviewers (names, affiliations and email addresses) for their manuscript, if they wish.

Manuscript preparation

First and second pages

The first page must contain:

- I. title (lowercase), without acronyms;
- II. first name and family name of each author, separated by commas;
- III. affiliation(s) of each author (in English);
- IV. acknowledgments;
- V. full name and full postal address of the corresponding author. Phone, fax number and e-mail address for the correspondence should also be included;
- VI. three to five key words.

The second page should contain:

- I. authors' contributions, e.g., information about the contributions of each person named as having participated in the study (<http://www.icmje.org/#author>);
- II. disclosures about potential conflict of interests;
- III. further information (e.g., funding, conference presentation ...).

Tables and Figures

If *tables* are used, they should be double-spaced on separate pages. They should be numbered and cited in the text of the manuscript.

If *figures* are used, they must be submitted as *.tiff* or *.jpg* files, with the following digital resolution:

- I. color (saved as CMYK): minimum 300 dpi;
- II. black and white/grays: minimum 600 dpi;
- III. one column width (8.5 cm) or 2 column widths (17.5 cm).

A different caption for each figure must be provided at the end of the manuscript, not included in the figure file.

Authors must obtain **written permission** for the reproduction and adaptation of material which has already been pub-

lished. A copy of the written permission has to be provided before publication (otherwise the paper cannot be published) and appropriately cited in the figure caption. The procedure for requesting the permission is the responsibility of the Authors; PAGEPress will not refund any costs incurred in obtaining permission. Alternatively, it is advisable to use materials from other (free) sources.

Other

If *abbreviations* are used in the text, authors are required to write full name+abbreviation in brackets [e.g. Multiple Myeloma (MM)] the first time they are used, then only abbreviations can be written (apart from titles; in this case authors have to write always the full name).

If names of equipment or substances are mentioned in the text, brand, company names and locations (city and state) for equipment and substances should be included in parentheses within the text.

Journal Sections

Original Articles (3500 words max, abstract 180 words max, 30 references max, 3/5 tables and/or figures): In general, this kind of publication should be divided into an Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions and References. A maximum of 10 authors is permitted and additional authors should be listed in an *ad hoc* Appendix.

Reviews (4000 words max, abstract 250 words max, minimum 40 references, 3/5 tables and/or figures): They should be introduced by a general summary of content in the form of an Abstract. Following a short introduction, putting the study into context and defining the aim, reviews will concentrate on the most recent developments in the field. A review should clearly describe the search strategy followed (key words, inclusion, exclusion criteria, search engines, ...). No particular format is required; headings should be used to designate the major divisions of the paper.

Brief Reports (about 2000 words, abstract 150 words max, 20 references max, 3 tables and/or figures): Short reports of results from original researches. They should be introduced by a general summary of content in the form of an Abstract. They must provide conclusive findings: preliminary observations or incomplete findings cannot be considered for publication.

Case Reports (about 2000 words, abstract 150 words max, 20 references max, 3 tables and/or figures): Reports describing observations on clinical cases that can be educational, including adverse effects of drugs or outcomes of a specific treatment. They should be divided into: Abstract, Introduction (optional), Case report(s), Discussion, Conclusions and References.

Letters to the Editor (800 words max): These are written on invitation, short essays that express the authors' viewpoint, may respond to published manuscripts in our journals, or deliver information or news regarding an issue related to the Journal scope. If the letter relates to a published manuscript, the authors of the original manuscript will be given the opportunity to provide a respond. Authors of Letters to the Editor should provide a short title.

Book Reviews (no abstract, no references needed): They should be a short critical analysis and evaluation of the quality, meaning, and significance of a short book which addressed at least one of main topics of the Journal (the authors should contact the Editor-in-Chief of the journal for his/her approval before submitting a Book review).

For further details on the specific layout to follow for the different types of papers published by the Journal, please refer to the **Section Policies**.

References

References should be prepared strictly according to the Vancouver style. References must be numbered consecutively in the order in which they are first cited in the text (not alphabetical order), and they must be identified in the text by Arabic numerals in superscript. References in the main text must always be cited after dots and commas. References to personal communications and unpublished data should be incorporated in the text and not placed under the numbered references [Example: (Wright 2011, unpublished data) or (Wright 2011, personal communication)]. Where available, URLs for the references should be provided directly within the MS-Word document. References in the References section must be prepared as follows:

- I. more than three authors, cite 3 authors, et al. If the paper has only 4 authors, cite all authors;
- II. title style: sentence case; please use a capital letter only for the first word of the title;
- III. journal titles mentioned in the References list should be abbreviated according to the following websites:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncifcrf.gov/research/bja>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- IV. put year after the journal name;
- V. never put month and day in the last part of the references;
- VI. cite only the volume (not the issue in brackets);
- VII. pages have to be abbreviated, e.g., 351-8.

To ensure the correct citation format, please check your references in the PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Examples:

Standard journal article

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Article with organization as author

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Books

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002.

Bjørn Lomborg, ed. *RethinkHIV - Smarter ways to invest in ending HIV in Sub-Saharan Africa*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113.

Permissions

In case extracts (text/figures/tables) from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright holder(s) and credit the source(s) in the article, for example: 'Adapted from Kubanov et al., *Dermatology Reports* 2019;11:7675; with permission.' The editorial office of *Dermatology Reports* needs to receive a copy of the written permission before proceeding with publication.

Authorship and Contributorship

All persons designated as authors should qualify for authorship according to the ICMJE criteria. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should only be based on substantial contributions to: i) conception and design, or analysis and interpretation of data, and to ii) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on iii) final approval of the version to be published; and iv) agreement to be accountable for all aspects of the work. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is not sufficient for authorship. Authors should provide a brief description of their individual contributions.

Those who do not meet all four criteria should not be listed as authors, but they should be acknowledged. Those whose contributions do not justify authorship may be acknowledged individually or together as a group under a single heading. Authors can find detailed information on the Publisher's web site.

Changes in Authorship

If authors request removal or addition of an author after manuscript submission or during the peer-review process, the journal editors should receive a letter clearly explaining the reason for the change. Authors are also requested to sign and send to the Editors a statement of agreement for the requested change from all listed authors and from the author to be removed or added.

Please note that if your manuscript is accepted you will not be able to make any changes to the authors, or order of authors, of your manuscript once the editor has accepted your manuscript for publication.

No changes to the Authors or Corresponding Author can be made after publication of the article, either as an "Advance Online Article" or in the regular issue. Instead, a corrigendum may be considered by the journal editor.

Autorizzazione del Tribunale di Pavia

n. 16/10 del 6 marzo 2010 - Quadrimestrale.

Direttore responsabile: dr. Camillo Porta.

Online licensee ©2020 PAGEPress Srl, Pavia.

Stampato: Dicembre 2020

presso Grafiche Luorio S.N.C.,

Via Gaetano Rummo 37, 82100 Benevento

Dermatology Reports: A journal coming to a new life

Dermatology Reports is an open access journal published online since 2009. It is devoted to any aspects of dermatology and it is indexed in most citation databases, such as Medline and Embase.

Recently, the journal changed, in a sense, its life by becoming the Official Journal of the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI - Associazione Dermatologi-Venereologi Ospedalieri Italiani e della sanità pubblica) and, thanks to an agreement with ADOI, of the Italian Melanoma Intergroup (IMI).

Being the official journal of a national professional association poses new responsibilities to the journal editors, and traces some new ways for the journal, especially when one considers the already large number of scientific publications available to dermatologists.

The key word we, as editors, want to emphasise is *Education*. Educating professionals is our scope (Table). We will emphasise the role of research methodology and evidence based approaches in informing clinical practice. We will also exploit the value of single or multiple case reports to improve professional skills. A voice will be given to dermatological nurses who may find, in the journal, a sort of bridge to their medical counterpart, so that a better harmonization of activities can be promoted. We

will also aim to have patient associations on board. The point of view of patients is vitally important. The structure of the papers in this case may not follow the usual format, a more unformal and narrative structure will be welcome.

Even if the journal will have, by its nature, an Italian perspective on the organization of clinical practice, it is very open to contributions from dermatologists of any country in the world with a global perspective.

We do not care that much about citation indexes or impact factor as usually measured in bibliometric analyses, but will care a lot about the satisfaction of contributors and of our readership. Please, feel free to comment on the contents of the journal and criticise us if you are not satisfied with the quality of the journal. We very much look forward to working with all of you to make the journal an ongoing enterprise to improve dermatological practice. Thank you in advance for the help you will provide us on such an ambitious task.

The Dermatology Reports Editors
Luigi Naldi, Cesare Massone,
Francesca Sampogna

*The Italian Association of Hospital
Dermatologists (ADOI) President*
Francesco Cusano

Correspondence: Luigi Naldi, Centro Studi GISED, Bergamo, 24100 (BG), Italy
E-mail: luigi.naldi@gised.it

Received for publication: 12 November 2020.
Accepted for publication: 12 November 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Dermatology Reports 2020; 12:9015
doi:10.4081/dr.2020.9015

Table. Thematic areas of the journal.

Case Reports

Clinical Reviews

Imaging in Dermatology

Dermatopathology

Epidemiology/Public Health

Clinical Research

Melanoma and Dermato-oncology

Dermatosurgery

Procedural Dermatology

Psychodermatology

Sexually Transmitted Disease

Patient corner

Nursing

Medical humanities

SARS-CoV-2 and the skin, a hidden treasure

Raffaele Gianotti

Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Milano, Italy

A few days ago, I read an article by Harald Kittler, an authority in the dermatology field and director of the Dermatological Clinic of the University of Vienna. He called for a rigorous peer-review process to purge world literature of *junk* articles published in haste during the acute phase of the pandemic¹ and to reaffirm that the lack of careful monitoring could have led to diagnostic and therapeutic mistakes for COVID-19 patients'. True indeed, although perhaps the other side of the coin has even more negative implications. Kittler's article directly quoted the Italian group; hence, together with Sebastiano Recalcati, we sent a response letter to the editor of the British Journal of Dermatology.²

It all started with an exchange of emails I had with my friend Heinz Kutzner who, getting passionately into the debate, wrote me a *piece* worthy of a front-line reporter of the NY Times. What happened to me and what Kutzner wrote is worthy of being told.

On March 17th, in the middle of the pandemic, the first three punch biopsies of COVID-19 patients arrive, performed on-the-fly in the intensive care unit. They are not autoptic material of patients who died from COVID-19, where what stands out are only artifacts. We found our biopsies' findings worthy of being shared; therefore, I sent it *in a hurry* to a top-class American journal. Lindy Fox, president of the American Order of Dermatologists, who was very interested in my observations, also joined my group. The surprising thing is that the dermatopathological experts, who are very strict reviewers of the most popular magazine in the world, could not see what was incredibly clear from my pictures: small caliber thrombosed vessels. In the observations, they wrote: "Patient's path might have some vasculitis, but this needs to be clarified, but I cannot see any evidence of vasculitis or thrombi". They wrote that they could not see in any of the figures the enormously dilated vessels with thick infiltrative lymphocytic sleeves. I will spare you the *tragedy* of the lack of signature by a patient intubated in intensive care, of whom we have published a square centimeter of skin on the thigh. The article was rejected because I was unable, using 550 words, to describe the clinical and histological features fully. It was published two

days later in *Acta Dermato-Venereologica* with a 60-days delay and won the monthly prize for the most downloaded article.

Kutzner, who has a culture almost as extensive as the size of Lake of Constance, told me that he had pinned on the door of his office the article from Science, January 10th, 2020, "Mystery illness hits city in China". The whole world was convinced that they were dealing with interstitial pneumonia. He gets out of the hat, the *DaNang Lung*. In the spring of 1970, during the DaNang offensive, many American soldiers in Vietnam died from complications of a strange form of respiratory problems.³ The X-ray showed what everyone thought was interstitial pneumonia. Instead, it was a DIC-related shock syndrome. All attempts to treat patients with oxygen therapy worsened the clinical state of the patient who sadly died. Conclusion of DaNang's lung: the pathogenesis was identical to COVID-19 while the etiology was different: a 38-caliber bullet and a 20-nanometer virus. However, they both had the same destructive potential. He wrote between the lines of his medical ethics *piece*: "If I had dug up the Vietnam War by finding a correlation with COVID-19, they would have called me crazy". Sometimes the reviewer's job is difficult; you can look like a *fool* when you are called to judge something you don't know. But if not even one dermatopathology article linked to COVID-19 infection arrives from the United States, how can we expect the reviewers to do a proper job. How many lives could have been saved if someone believed in livedoid vasculopathy or remembered the DaNang's lung? In those days, no one was talking yet about heparin as a therapy.

Very few physicians have the luck of dermatologists and dermatopathologists. What for others must be sought with X-rays, CT, and MRI, we have it in front of our eyes. To have biopsies of noble organs, you have to wait days or the autopsy tests that were prohibited during the pandemic. The virologists and the intensive care team experts I consulted, showed extraordinary professionalism and dedication. However, the skin pathology for them was a distant memory that went back to the rashly studied university exam. Who in the world, if not a dermatologist, can provide you, in 15 minutes, a dozen fixed or frozen punches to indulge yourself with the most sophisticated techniques and seek answers to the many mysteries of what I now consider the king of viral killers?

For this, we need all the possible information about skin lesions in SARS-CoV-2 positive patients. Suppose it is now confirmed that the cutaneous epithelial damage,

Correspondence: Raffaele Gianotti, Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy
E-mail: raffaele.gianotti@unimi.it

Conflict of Interest: the authors declare no potential conflict of interests.

Received for publication: 1 September 2020.
Accepted for publication: 6 September 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Dermatology Reports 2020; 12:8881
doi:10.4081/dr.2020.8881

caused indirectly by the virus that induces necrosis of keratinocytes with a CD8+ cell-mediated mechanism, is similar to HSV-correlated erythema multiforme. In that case, I do not see why this cannot also occur in the respiratory epithelium. Suppose we regularly find a massive cutaneous infiltration of the eccrine glandular glomeruli with immunohistochemical positivity for the viral core proteins: why not think that this also happens in the kidney? If we find a cutaneous diffuse micro thrombosis with small hyaline-like plugs and a massive perivascular *cuff-like* lymphocytic infiltration, why does the damage to the central nervous system differ? The weak point of SARS-CoV-2 is the skin. The virus cannot hide in the skin. In a recent article on the pathogenesis of COVID-19 infection by Paulo Ricardo Criado,⁴ it is emphasized that only 600 skin articles in the literature are very few compared to the millions of infected people worldwide. So, every report on skin and COVID-19 must be given the opportunity to be published quickly. Is there a risk of *faked papers*? In war, there are no one complains of collateral damage during military action. However, we can reduce collateral damage. In emergencies, newspapers with high impact factors should organize a network of professional reviewers. They could connect digitally with the authors of the article when there are justified doubts about the authenticity of the data presented. Would anonymity fall? So be it! We could come across the brilliant idea (DaNang Lung) that would help save lives and would be published in 15 days and not after four months, perhaps because the Marine who died in combat could not sign off the publication of his X-ray.

Where have they all gone?

While writing my reports, I was always keeping an eye on the news of skin

histopathology associated with SARS-CoV-2 published on PubMed. I was sure that the great American giant and the British Empire that gave birth to the modern dermatopathologist figure in the 1950s would have flooded me with articles telling us histopathological aspects that at that time were still in the ink of my pen. Nothing! Only Spain and Italy have tried to expose SARS-CoV-2 on the skin, but what about the others? A few articles on chilblains that captivated many authors have been published. In addition to appearing redundant, these works on the mystery of SARS-CoV-2 that induces chilblains and then disappears occasionally, seemed hilarious to me. One, in particular, struck me. A Belgian study, frustrated by the absence of positive throat swabs and serological tests that showed an alarming lack of antibodies in affected children, concluded the article with a statement that deserves the Oscar for best script in science fiction: The pandemic of chilblains that has affected children worldwide was probably caused by the fact that they wandered around the house barefoot during the lock-down. I am 61 years old, and at this point in my life, I should have two shapeless stumps instead of the extremities, and chilblains should then be one of the first causes of motor deficits worldwide since the 1600s. The author of the article and the reviewer, who works for the most prestigious dermatological journal globally, probably thought they were screenwriting for a movie by Stan Laurel and Oliver Hardy.

Again! DaNang's lung! Some insist on wanting to see the virus surfing along the vascular circle to approve the publication of an article, and some do not ask reasonable questions to understand the incredible elusive skill of SARS-CoV-2, like the DaNang Vietnamese soldiers. They hit and disap-

peared in the underground tunnels.

Anyways, the big names in dermatopathology world are absent to the point that I was wondering if, in Italy and Spain, there was a viral strain modified for systematic skin symptoms. The major global dermatopathology laboratories can do real-time PCR and know the last film seen by the nodular melanoma before surgical excision. In the SARS-CoV-2 challenge of the century, only a handful of dermatopathologists have studied COVID-19 dermatoses and skin tissue damage. Of course, everyone has always dedicated themselves to the neoplastic disease because tumors have a great social and economic response. The inflammatory disease has been seen as a dermatologist's hobby who have always been considered second-level clinicians, and then, let's face it. You never die for the cutaneous inflammatory disorder. I assure you that not a day goes by without seeing dermatitis with the unmistakable signs of viral infection in healthy carriers of systemic disease. Whenever I pass one of these slides to my trusty *Immunostain-man*, Dr. Fellegara of the Pathology department, we both already know that the eccrine gland cuticle will be delicately marked. If you are still skeptical, I will tell you that on January 5th, 2020, I diagnosed Kaposi's disease associated with erythema multiforme in an elderly immunocompromised patient caused by long-term therapy due to Moritz's disease. I have never digested that diagnosis. When the opportunity arose to perform a large study with fellow pathologists at the Sacco Hospital who have been using PCR paraffin-embedded samples for some time, I slipped the block into the case bag. The first preliminary results tell me that the thrombosed vessels underneath the erythema multiforme have nothing to do with our Hungarian colleague. A small 20-nanometer

bullet is the cause of it all.

The lack of articles on dermatopathology and COVID-19 is distressingly indicative of how the number of pathologists/dermatopathologists capable of reading cutaneous inflammatory disease correlating it to clinical data has been reduced to only a small front-line group.

All this reminds me of the phrase by Bernie Ackerman, who has always loved inflammatory forms as much as melanocytic lesions: "H&E shows it all if your eyes and your brain are working properly!"

References

1. Kittler H, Tschandl P, Weninger W. Cutaneous signs in SARS CoV-2 infection: A plea for more rigorous peer-review in the time of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 30]. *Br J Dermatol* 2020. doi:10.1111/bjd.19429
2. Recalcati S, Gianotti R. Response to "Cutaneous signs in SARS CoV-2 infection: A plea for more rigorous peer-review in the time of COVID-19": the fine line in the pandemic era. *Br J Dermatol* [in press].
3. Fishman A.P Shock lung, a distinctive non-entity. *Circulation*, May 1973. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.47.5.921>
4. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, et al. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res* 2020;69:745-56. doi:10.1007/s00011-020-01370-w

Quality of life in black African patients with keloid scars

Komenan Kassi, Kanga Kouame, Alexandre Kouassi, Ange Allou, Isidore Kouassi, Sarah Kourouma, Elidje Ecra, Abdoulaye Sangare

Department of dermatology and venerology, Training and research units of medical sciences, University of Felix Houphouët-Boigny of Abidjan, Côte d'Ivoire

Abstract

A keloid scar is a benign skin tumor and we aimed to assess the Quality of Life (QoL) of black Africans with keloid scars based on the Dermatology Life Quality Index (DLQI). We conducted a cross-sectional descriptive study in the department of dermatology of the teaching hospital of Treichville in Ivory Coast. We recruited 132 patients with keloid and 3612 dermatoses without keloid: The prevalence was 3.50% (132/3753). We included 120 patients aged from 16 to 63 years old, the sex ratio was 0.46 (38/82) and the mean age was 34.20 years. Keloid scars were mostly secondary to skin trauma in 30.00 % and infection in 21.67%. The commonest site was the ear in 29.17 %. We reported Keloid with pain in 53.33% and pruritus in 95.00%. We observed psychological impact in 65.83%. The DLQI scores were moderate and high in 61.66 %. QoL was impacted significantly when keloid was associated with pain ($p=0.046$), pruritus ($p=0.81$) and functional disorders ($p=0.29$). The DLQI score could be a valuable tool to assess QoL in black African patients with keloid, for better treatment option.

Introduction

A keloid scar is a hyper-proliferation of fibroblasts characterized by over production and abnormal deposition of collagen. It can occur spontaneously or secondary to skin trauma or infections.¹ A keloid scar is more likely in an individual with dark, pigmented skin. This excessive scar formation can extend beyond the original boundaries of the initial wound.² Usually, it is a hyper-pigmented, erythematous, painful and often pruritic, with irregular borders and poor cosmetic effect.^{1,3,4} The exact pathology remains incompletely understood and complex, and involves genetic and environmental factors.¹ A keloid scar can lead to esthetic,

physical, and psychological impacts in affected patients.

Treatment of a keloid scar is complex, difficult and frequently associated with recurrence.⁵ Several treatment options are available, all of which are aimed to controlling to different degrees physical symptoms. However, treatments do not take account of the feelings, ability to fulfill daily tasks, or quality of life (QoL) of a patient with a disfiguring symptomatic keloid scar.²

We aimed to assess the impact of keloid scars on the QoL of black African patients. We did so by focusing on the perceptions and psychological impact of having these disfiguring benign tumors.

Materials and Methods

Type of study and duration

This was a cross-sectional descriptive study of all cases of keloid scars diagnosed in the department of dermatology of the teaching hospital of Treichville (Abidjan, Côte d'Ivoire) from July 1st to December 31st 2017.

Patients

We recruited patients of both sexes and ages who consulted for keloid scars in the department of dermatology at a teaching hospital in Treichville during the study period.

Inclusion criteria

The inclusion criteria were patients aged of 16 years old and over who consulted for one or multiple keloid scars evolving over 1 year and who gave their oral or written informed consent to participate in the study.

None inclusion criteria

The none inclusion criteria were patients with an allergy or adverse reactions to certain drugs (*e.g.*, lidocaine, corticosteroids); chronic dermatoses (*e.g.*, psoriasis); aged <16 years presenting with a keloid scar; hypertrophic scars and patients with other dermatoses.

Collection and analyses of data

A survey comprising 37 questions related to demographics, clinical features, and impact on QoL was completed. Data were recorded on paper.

Demographic data included age, sex, ethnic group, marital status, education level, and employment type, clinical features focused on the history/length/location of keloid scars, history of previous treatment, length of time since the keloid scar devel-

Correspondence: Komenan Kassi, Department of dermatology and venerology, Training and research units of medical sciences, University of Felix Houphouët-Boigny of Abidjan, 01 BP V 166 Abidjan, Côte d'Ivoire
Tel.: +225 07047601
E-mail: siskakomlo@yahoo.fr

Key words: Keloid; Black African; QoL; DLQI.

Acknowledgments: we would like to thank all health practitioners from the dermatology department and venerology of the teaching hospital of Treichville of Abidjan.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interests.

Ethical considerations: Oral and written informed and consent for publication of information relating to patients in a medical journal was obtained from patients.

Received for publication: 18 September 2019.
Accepted for publication: 24 May 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Dermatology Reports 2020; 12:8312
doi:10.4081/dr.2020.8312

oped, pain, and pruritus were collected. The diagnosis was made on clinical presentation based on the scars having the following features: thick erythematous cutaneous growth, borders beyond the original wound, and no spontaneous regression within one year. The impact on QoL was based on the Dermatology Life Quality Index (DLQI) questionnaire (which is an easy to use and practical assessment tool). The DLQI questionnaire comprises 10 questions. It measures the impact in six domains: symptoms/feelings, daily activities, leisure, work/school, personal relationship and treatment. Each question is scored on a four-point Likert scale: 0-1 (no impact); 1-5 (small impact); 5-10 (moderate impact); 10-20 (large impact); 20-30 (very large impact). The DLQI has been validated for 32 skin conditions, including keloid scars.⁶

Statistical analyses

Data were analyzed by Epi Info™ v3.5.1 (Centers for Disease Control, Atlanta, GA, USA). Differences between proportions were compared using the Chi square test.

Results

Epidemiology

The prevalence of keloid scars during the study period was 3.5% from all dermatoses documented (132/3753 cases). The 3612 non-keloids patients were diagnosed for other dermatoses without keloid scars. Only 120 patients aged of 16 years old and over were included in our study.

Demographics

The cohort the 120 patients were mostly females in 68.33% versus 31.67% of males with a sex-ratio of 0.46. The mean age of patients was 34.20 (from 16 to 63) years. Patients had mostly senior high school (48.33 %) and junior high-school (35.83 %) education. Civil servants (37.50%) and students (22.50%) were the most prevalent professional categories (Table 1).

Clinical features

Family and personal histories of keloid scars were reported from patients in 38.8% of cases. Keloid scars were secondary to skin lesions in 88.33 % of cases. Frequent causes were skin trauma (30.00% of cases), infection (21.67 %), piercing (18.33%) and surgery (14.17%). The common sites were ears (29.17% of cases), face (18.32%), and trunk (19.17 %). Keloid scars were associated with pain in 53.33 % of cases, pruritus in 95.00% and suppuration/ulceration in 19.17%. Functional and psychological (with anxiety report by patient) disorders were noted in 33.33% and 65.83% of cases, respectively (Table 2).

DLQI score and QoL

The DLQI score was “low” in 38.33 % “moderate” in 45.00 % of cases and “high” in 16.66 % of patients.

We observed a relationship between the DLQI score and age, sex, pain, pruritus, suppuration/ulceration and functional disorders. QoL was impacted most between 16 years and 35 years of age. QoL was affected more in females than in males. Keloid scars associated with pain, pruritus and functional disorder had a statistically significant impact on QoL (Table 3).

Discussion

Despite research focusing on understanding keloid scars, their treatment is challenging. The factors associated with a high DLQI score for keloid scars were pain and itching, as reported by Goldstein and colleagues.⁷ Also, itchy and painful keloids have been associated with the greatest

impairment of health-related QoL, whereas cosmetic factors such as color, thickness and irregularity of scars are less related.^{8,9} A cross-sectional study conducted by Casemir and colleagues involving 106 patients with keloid scars but without other skin diseases showed that 48% of cases had severe emotional symptoms, and that the key determinants were pain and itching. Lemonas and colleagues found pain and pruritus to be

common physical symptoms that impact the QoL of people with keloid scars⁶. Carr and co-workers showed that the greatest effect on QoL was the psychological distress of living with disfiguring keloid scars.¹⁰

The DLQI is a sensitive tool to detect and evaluate the impact of keloid scars on QoL.¹¹ Morales-Sanchez *et al.* reported that the dimension that contributed most to the total DLQI score was symptoms and feel-

Table 1. Demographic aspects of the study cohort.

Parameter	Number (n = 120)	Percentage (%)
Sex		
Female	82	68.33
Male	38	31.67
Age (years)		
16–36	70	58.33
36–56	40	33.33
56–63	10	8.34
Level of education		
Junior high school	43	35.83
Senior High school	58	48.33
Illiterate	19	15.84
Employment		
Civil servant	45	37.50
Student	27	22.50
Farmer or laborer	33	27.50
Home worker	6	5.00
Retired	4	3.33
Military	3	2.50
Unemployed	2	1.67

Table 2. Clinical features of the study cohort.

	Number (n = 120)	Percentage (%)
Personal and family histories		
Yes	45	37.50
Of Keloid scars		
No	75	62.50
Spontaneous keloid scars	14	11.67
Cause of secondary keloid scars	106	88.33
Piercing	22	18.33
Hair shaving	5	4.17
Surgery	17	14.17
Skin trauma and burning	26	21.67
	36	30.00
Site		
Ear	35	29.17
Trunk	23	19.17
Limbs	17	14.17
Face	22	18.32
Pelvis and vulva	12	10.00
Shoulder	6	5.00
Abdomen	5	4.17
Symptoms		
Pain	64	53.33
Pruritus	114	95.00
Suppuration/ulceration	22	19.17
Disorders		
Functional	40	33.33
Psychological	79	65.83

ings. Their study revealed that the impact on QoL was associated with self-reporting of depressive symptoms but it did not allow them to attribute a causal relationship.¹² In addition, patients with keloid scars that are covered by clothing appear to have a greater psychological impact, and they adopt concealment strategies or attitudes to cope⁶. Scholars¹³ have shown that the DLQI as a tool to measure QoL in patients with keloid scars can be: i) used to measure clinical outcome; ii) combined with a validated psychometric measure (Derriford Appearance Scale-24) and used as a psychological screening tool.

Some studies¹³ have revealed that psychological distress in patients with keloid scars is related directly to patient-perceived scar severity but is unrelated to clinician-rated scar severity. Patients who perceive the scar to be severe anticipate greater social difficulties, thereby causing psychological distress.¹³

Bijlard and colleagues reported that pain and itching were consistently and strongly associated with health-related QoL.⁵ Robles and colleagues reported that keloid scars are the most challenging skin diseases to treat successfully, and are associated with significant psychological impact for patients.³ Nevertheless, most patients desire definitive and efficacious treatment of keloid scars. The DLQI could add valuable insights into the psychological and functional impairment of QoL.¹⁴

The small number of our study population represented one of the limitations of this study. Although, we reported statistically significant relationship between DLQI scores and QoL impact in keloid scar patients associated with pain, pruritus, suppuration, age, sex and functional disorders, we cannot firmly conclude.

In Africa, the treatment needs of affected patients are not met¹⁵ because of the high financial cost related to the care of keloid scars. However, understanding the evolution of keloid scar characteristics and QoL score over the course of keloid treatment allows dermatologists to provide the correct information to patients on therapeutic effects and side effects. In some cases, the DLQI could be useful to manage patients' expectations and to setup realistic treatment goals¹⁶ that should take account all aspects of patients' needs.¹⁷ Therefore, dermatologists should take into account signs, symptoms, individual needs, QoL and psychological wellbeing to direct curative treatment options.¹⁸ Contemporaneous international clinical recommendations on scar management must also be considered.¹⁹

Table 3. DLQI Impact on quality of life(QoL).

Impact		No	Yes	P-value
Functional Disorders	Yes	0 0%	40 -100%	P = 0.29
	No	4 (5.00%)	76 (95.00%)	
Suppuration/ulceration	Yes	0 0%	22 -100%	P = 0.43
	No	4 (4.10%)	94 (95.90%)	
Pruritus	Yes	4 (3.50%)	110 (96.50%)	P = 0.81
	No	0 (0.00%)	6 -100%	
Pain	Yes	0 (0.00%)	64 -100%	P = 0.046
	No	4 (7.00%)	52 (93.00%)	
sex	Female	2 (2.40%)	80 (97.60%)	P = 0.39
	Male	2 (5.30%)	36 (94.70%)	
Age	16 – 35ans	3 (4.30%)	67 (95.70%)	P = 0.73
	36 – 55 ans	1 (2.50%)	39 (97.50%)	
	≥ 56 ans	0 0%	10 -100%	
Psychological Impact	Yes	1 (1.15%)	86 (98.85%)	P=0.20
	No	3 (09.10%)	30 (90.90%)	

Conclusions

Keloid scars are frequent in black African patients. Their care remains complex and combine more than 2 treatment options, due to frequent recurrences. Therefore, patients with keloid scars require accurate assessment of their QoL using DLQI scores for appropriate treatment strategy that includes physical and psychological aspects.

References

- Hunasgi S, Koneru A, Vinishra M, et al. Keloid: a case report and review of pathophysiology and differences between keloid and hypertrophic scars. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013;17:116-20.
- Kelly P. Update on the management of keloids. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28:72-8.
- Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. *Clin Dermatol* 2007;25:26-32.
- Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids:

pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011;17:113-25.

- Bijlard E, Konwenberg C, Timman R, et al. Burden of keloid disease: a cross-sectional health-related quality of life assessment. *Acta Derma Venerol* 2017;97:225-9.
- Lemonas P, Ahmad I, Falvey H, et al. Keloid scars: the hidden burden of disease. *Pigment Disord* 2015; 2:12-31.
- Furtado F, Hochman B, Ferrara SF, et al. What factors affect the quality of life of patients with keloids? *Revista Da Associacao Medica Brasileira* 2009;57: 700-4.
- Konwenberg C, Bijlard E, Timman R, et al. Emotional quality of life is severely affected by keloid diseases: pain and itch are the main determinants of burden. *Plast Reconstr Surg* 2015;136:150-1.
- Brown BC, McKenna SP, Sickdih K, et al. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:1049-58.
- Carr T, Moss T, Harris D. The DAS24: a short form of the Derriford appear-

- ance scale DAS54 to measure individual responses to learning with problem of appearance. *Br J Health Psychol* 2005;10:285-95.
11. Balci DD, Inandi T, Dogramaci CA, et al. DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:688-92.
 12. Morales-Sanchez MA, Flores-Ruvalcaba CN, Peralta-Pedrero ML et al. Quality of life in adults with keloid scars. *Cir Cir* 2018;86:321-6
 13. Brown BC, Moss TP, McGrouther DA, et al. Skin scar preconceptions must be challenged: importance of self-perception in skin scarring. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1022-9.
 14. Reinholz M, Poetschke J, Schwaiger H, et al. The Dermatology Life Quality Index as a mean to assess life quality in patients with different scar types. *JEADV* 2015;29:2112-9.
 15. Olaitan PB. Keloids: assessment of psychosocial-impacts on subjects in black African population. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2009;75:368-72.
 16. Poetschke J, Reinholz M, Schwaiger H, et al. DLQI and POSAS scores in keloid patients. *Facial Plast Surg* 2016;37:289-95.
 17. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:103-14.
 18. Ud-Din S, Bayat A. Strategic management of keloid disease in ethnic skin: a structure approach supported by the emerging literature. *Brit J Dermatol* 2013;169:71-81.
 19. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1—evaluating the evidence. *Dermatol Surg* 2014;40:817-24.

Survey of use of herbal and home remedies for hair and scalp among women in North West Saudi Arabia

Abdullah Alyoussef

Department of Internal Medicine (Dermatology), Faculty of Medicine, University of Tabuk, Saudi Arabia

Abstract

Herbal products and home remedies, especially those used as cosmetics, are widely used worldwide. Therefore, we conducted this study to discover the pattern of use of remedies in treating hair and scalp disorders in Tabuk, North West area of Saudi Arabia. A survey about use of herbal products and home remedies was prepared to evaluate their in hair and scalp. The questionnaire was distributed to 149 female hairdressers, hair products sellers and traditional healers as well as female customers in these places. We found about forty-one plants and eleven home remedies used for hair and scalp in Tabuk area. The most widely used plants were Henna (15.01%), coconut (10.22%) and olive (8.14%). They were widely used in hair damage (32.01%), hair endings (21.95%) and hair loss (21.94%). In parallel, the most widely used home remedies were yogurt (32.42%), eggs (26.91%) and honey (23.85%). They were widely used in hair damage (45.57%), hair endings (26.91%) and hair loss (19.88%). There were no differences between participants in the pattern of use of remedies regarding their education level of age group. In conclusion, many natural herbal medicine and home remedies are still in use in North West region of Saudi Arabia for hair and scalp. There is a great shortage in medical sources of information. Finally, many of used remedies lacks important scientific information about their usage and safety.

Introduction

Cosmetic products are defined as any substance or mixture that is prepared to be applied on the outer parts of human body aiming for cleaning, improving appearance, perfuming or to keep outer parts in a good condition. Hair is one of the most important human features. It produces many important functions in our body including protection, thermoregulation, sensation and secretion

of sebum and pheromones.¹ Hair follicles are considered a highly complex dynamic skin extension. Their structure includes both epithelial and mesenchymal tissues. They are engaged in hair production and received all required nutrients for growth from capillaries in follicle dermal papilla cells.²

Different hair diseases and disorders are highly spread in adults. These disorders results in psychosocial problem leading to reduction in quality of life.³ Next, they push patients to search for available treatment in either medical providers or marketplace. Some of these disorders might start as simple as dandruff and hair ends split or might be proceed to severe problems as hair loss or alopecia regardless of the cause. Male hair loss generally starts in front and temporal region and can end up with complete baldness, while female hair loss takes place in the central area of scalp and will not end up with complete baldness.⁴ Alopecia can be divided into non scarring alopecia as alopecia *areata*, androgenic alopecia, telogen *effluvium*, traumatic alopecia, *tinea capitis* and androgen *effluvium* as well as scarring alopecia as *tinea capitis*, alopecia *mucinosa* and alopecia *neoplastica*.⁵ However, to simplify the survey for participants with no experience in types of hair loss, we only asked about hair loss.

One of the widely spread therapy method is using available herbal medicine and home remedies. Many people in both developing and developed countries still use medical and cosmetic products from natural sources.⁶ Studies have shown that being female, middle aged, employed, having a higher household income and more education are associated with increased alternative medicine use.⁷ Many people preferred herbal and home remedies for general health and wellbeing. Other people use remedies as supplementary to conventional medicine. The choice of remedies may reflect religious beliefs. Finally, individuals with more control on their health status are more likely to try remedies before seeking for a physician help.⁸ The use of herbal and home remedies differs from one place to another according to differences in cultures and availability of these materials.⁹ Therefore, we conducted this study in order to collect important information about the use of herbal medicine and home remedies in treating different hair and scalp disorders between female participants in North West Saudi Arabia.

Correspondence: Abdullah Alyoussef, Associate Professor of Dermatology & Venerology (Hair AND Scalp Disorders), Faculty of Medicine, University of Tabuk, Tabuk, 71471, Saudi Arabia
Tel.: +966 504629800
E-mail: aalyoussef@ut.edu.sa

Key words: Hair; herbal medicine; home remedies; North West Saudi Arabia; scalp.

Conflict of interest: the author declares no potential conflict of interests.

Received for publication: 4 June 2020.

Accepted for publication: 8 September 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

Dermatology Reports 2020; 12:8651

doi:10.4081/dr.2020.8651

Materials and Methods

Subjects

We prepared a special survey for evaluation of herbal and home remedies products which are used as cosmetics or used for treating different hair and scalp disorders in the period between September and December 2019. The questionnaire was distributed in Tabuk area in North West Saudi Arabia. The study was conducting according to requirements of declaration of Helsinki. All participants signed an informed consent.

Data collection

The study was conducted using direct interview with female hairdresser, hair products sellers and traditional healers as well as female customers in these places for collecting information about their method of treating different types of hair and scalp disorders by herbal and home remedies as well as their use as cosmetics. The questionnaire is specially designed for the study. It was divided into three parts. The first part collected the socio-demographic characteristics of participants as well as data about their source of information for treating these disorders. The second part collected data about the use of herbal plants. The third part collected data about the use of home remedies. The questionnaire consists of a table with herbal or home remedies in the rows and the hair use in columns. The participant has to tick the remedy with its use. In addition, at the end of parts two and three, there is an open-ended question ask-

ing the participants to describe any remedies they used previously and not listed in the survey. An Arabic version of the questionnaire was used.

Data analysis

Data analysis were done using Excel program (Microsoft Co, 2013). The number and percent of use for each plant, home remedy and disease were used to describe data.

Results

Socio-demographic characteristics

Out of 186 accepted to participate in and returned the survey, 37 surveys were incomplete and excluded. Therefore, the final number of participants is 149. The socio-demographic characteristics of the participants were summarized in Table 1. Although, the survey covers all age and education levels, majority of participants were in the age range of 19-26 years with university level education. All the socio-demographic characteristics were in accordance with Governmental records in Saudi Arabia.¹⁰

Sources of information

Retrieving participants' sources of information reveals that the major source of information is social media (27.51%) followed by physicians and pharmacists (26.85%), media (14.77%), internet websites (12.75%), family and friends (11.41%), herbalists (4.03%) and medical books (2.68%). Therefore, the major sources of information were represented by social pathway as represented by media, social media, internet, family and friends (66.44%) compared with formal pathway as represented by medical books and health practitioners (29.53%).

According to Figure 1a, majority of young participants depends on social media (37.63%) and physicians and pharmacists (19.80%) for their knowledge. In intermediate age group, majority of participants depend on physicians and pharmacists (45.45%) and media (27.27%). The participants over 45 years depends mainly on physicians and pharmacists (33.33%) and media (25.67%). In addition, classification of participants according to education level showed that the major source for participants with university or high school levels is the social media, physicians and pharmacists. The major source for participants with primary and elementary school levels is media and for illiterates is the herbal shops (Figure 1b).

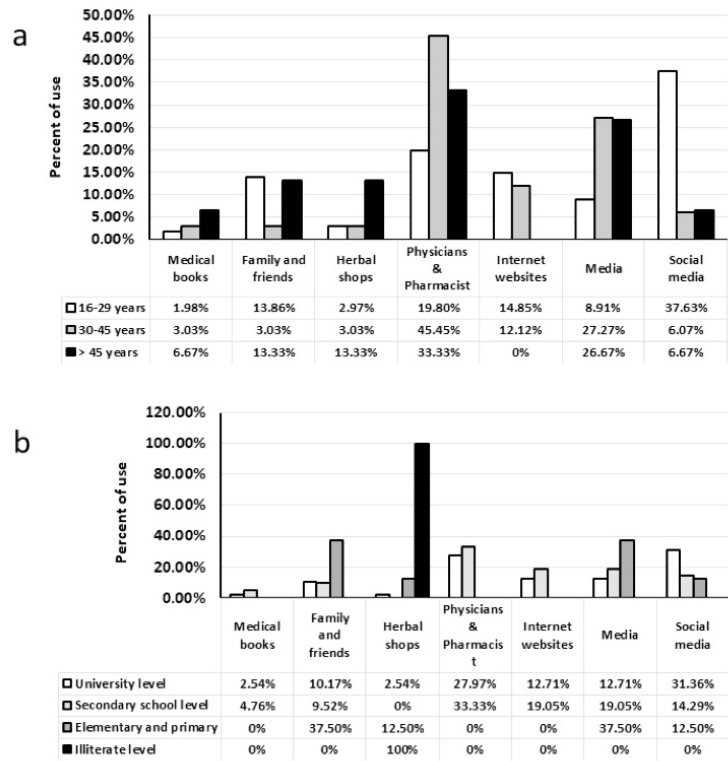


Figure 1. Sources of knowledge about herbal and home remedies of participants classified according to age (a) and according to education levels (b).

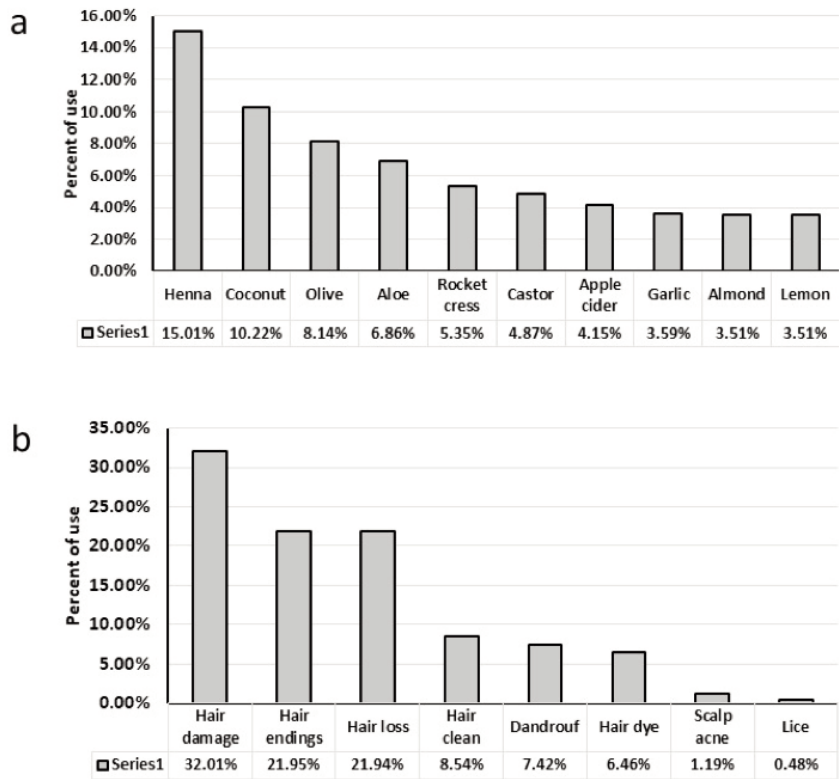


Figure 2. Top ten used herbal medicine in treating hair and scalp disorders (a) and the percentage of different usage of herbal medicine in different hair and scalp disorders (b).

Herbal medicine used for treatment of hair and scalp

Participants used 41 medicinal plants as cosmetics and for treating hair and scalp disorders. According to Figure 2, the widely used plants were henna (15.01%), coconut (10.22%), olive (8.14%), aloe (6.86%), rocket cress (5.35%), castor (4.87%), apple cider (4.15%), garlic (3.59%), almond (3.51%) and lemon (3.51%) (Figure 2a). These herbals were used for treating eight major purposes, which are hair damage (32.01%), hair endings (21.95%), hair loss (21.94%), hair clean (8.54%), dandruff (7.42%), hair dye (6.46%), scalp acne (1.19%) and lice (0.48%) (Figure 2b). The percent of use of each herbal plant in hair and scalp were summarized in Table 2. All participants reported that they used the herbal preparations for topical use only. The use of herbal medicine did not differ between participants when they are classified according to their age group or according to their education level. Figure 3a, illustrated the most widely used herbal medicine in treating hair and scalp disorders according to age group, while Figure 3b illustrated the most widely used herbal medicine according to education level of participants.

Home remedies used for treatment of hair and scalp

Eleven home remedies were used in Tabuk as cosmetics or for treating hair and scalp disorders. According to Figure 4, the percentage of use of home remedies were yogurt (32.42%), eggs (26.91%), honey (23.85%), mineral oil (4.89%), butter (3.06%), fish oil (2.45%), milk (2.45%), salt (1.53%), mayonnaise (1.22%), mustard (0.92%) and kerosene (0.31%) (Figure 4a). These remedies were used for eight major purposes, which are hair damage (45.57%), hair endings (26.91%), hair loss (19.88%), dandruff (5.19%), hair clean (1.22%), scalp acne (0.61%), lice (0.31%) and hair dye (0.31%) (Figure 4b). The percent of use of each home remedy in hair and scalp were summarized in Table 3. However, all participants in the study revealed that they used the home remedy products only for topical use. Finally, the differences in use of home remedies according to age group or according to education level is summarized in Figure 5a and b, which revealed no significant differences between subgroups. Figure 5a, illustrated the most widely used home remedies in treating hair and scalp disorders according to age group, while Figure 5b illustrated the most widely used home remedies according to education level of participants.

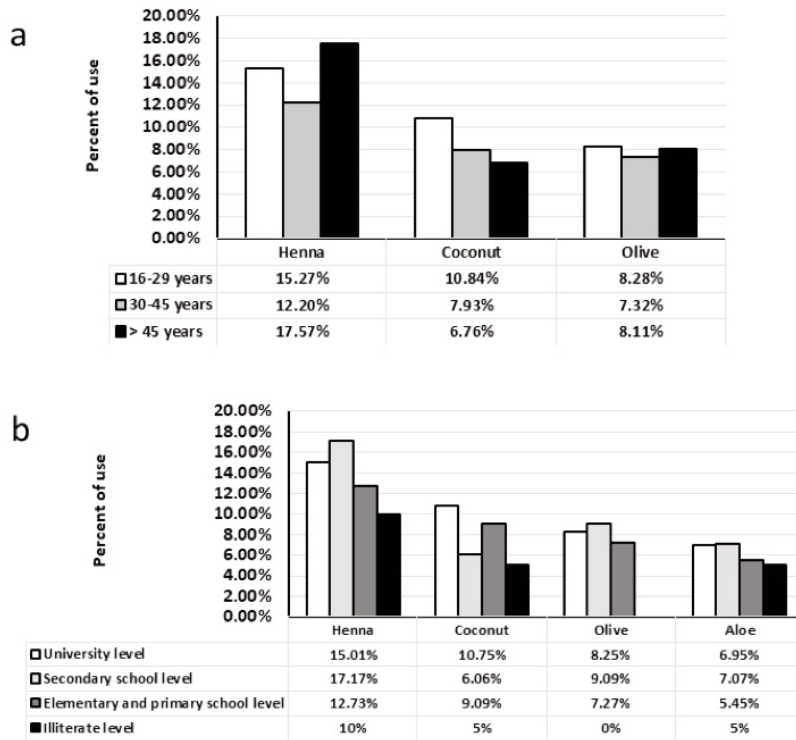


Figure 3. The most widely used herbal medicine in treating hair and scalp disorders according to age group (a) and according to education level of participants (b).

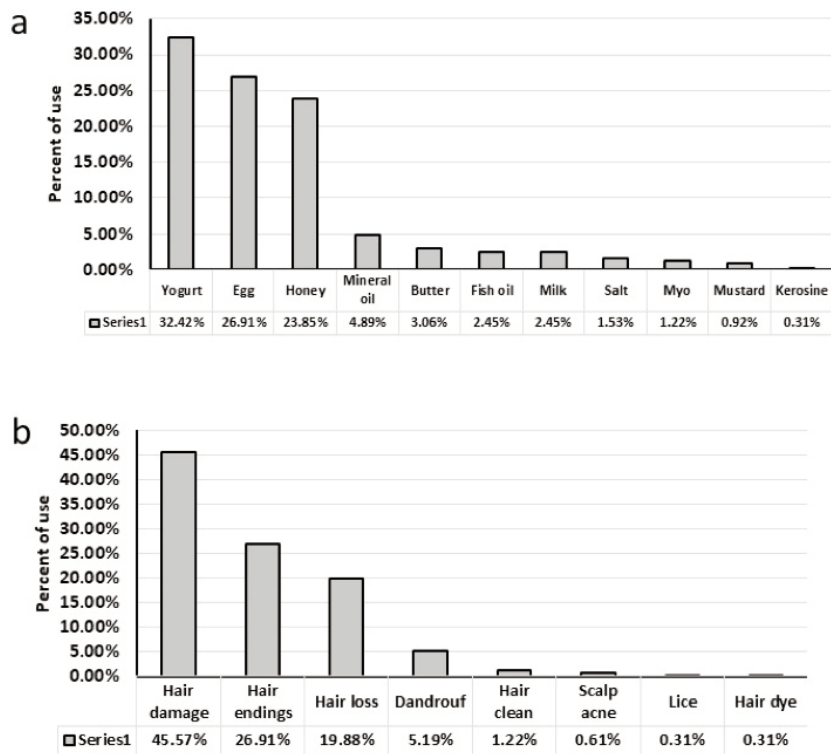


Figure 4. Home remedies used in treating hair and scalp disorders (a) and the percentage of different usage of home remedies in different hair and scalp disorders (b).

Discussion

Complementary and alternative medicine describes the diverse medical and health care practice and products, which are not an aspect of conventional medicine.¹¹ Although, there is no documented reports about the majority of complementary and alternative therapies, their usage is wide spread worldwide. Medical plants still constitutes a major part of Saudis minds in the field of health care and represented a major source of medicine.¹² The usage of herbal medicine in Saudi Arabia varies in different studies but all reported high prevalence of use.¹³⁻¹⁵ As a result, we need to perform studies in regard to discover these therapies and any available clinical trials data about their use. One field which is considered very essential and needs many studies is hair and scalp drugs and cosmetics because they are very important and widely spread. In addition, studying these compounds helps physician and other health providers to improve patients' satisfaction regarding these therapies. Moreover, the results of herbal studies will help in governmental control of herbal medicine, implementation of local regulations for safety and efficacy of herbal products and licensing some herbal therapies. Another major aim of these research studies is to reduce the toxic effects of using herbal and home remedies.

We conducted this study among female subjects only as previous studies revealed that majority of herbal medicine usage was included in female subjects. In addition, female subjects showed better knowledge and positive behavior in regard to safety.^{11,14,16,17} Off note, the use of cosmetic products especially of hair and scalp are more prevalent in female subjects than those of male subjects.

Majority of herbal medicine are available in Saudi Arabia in herbal shops and sold in their crude form. Some new herbal remedies are now available in pharmaceutical dosage forms, which are dispensed through community pharmacies, which is better as these dosages forms contain only registered herbs with emphasis on their purity and safety.

Although, the socio-demographic data reveals that the majority of participants were young in age with high level of education, the major sources of information were represented by social information represented by media, social media, internet, family and friends (66.44%) compared with medical books and health practitioners (29.53%). This can lead to an important conclusion that many people lack trust of healthcare providers concerning their hair and scalp remedies. They usually prefer getting information from their family, friends and social media. In parallel, physicians' interest in herbal and home remedies is very limited as reported by many studies all over the

world.^{11,18,19} A previous study conducted in Riyadh, the capital city of Saudi Arabia, reported that 91.8% of Saudi physicians did not attend any lecture, training course or workshop about herbal medicine usage and only 20% of physicians discussed the potential harm and benefits of herbal medicine usage with their patients.¹¹ Another study, conducted the southern area of Saudi Arabia, reported 88% of phar-

macists dispense herbal products in their pharmacies and they use these products themselves. However, only 36% of these pharmacists provide patients counselling regarding the usage of herbal medicine.¹⁵ Therefore, the major players in this area is left to untrained practitioners and people with very little knowledge to treat people leading to wide spread of side effects of remedies.

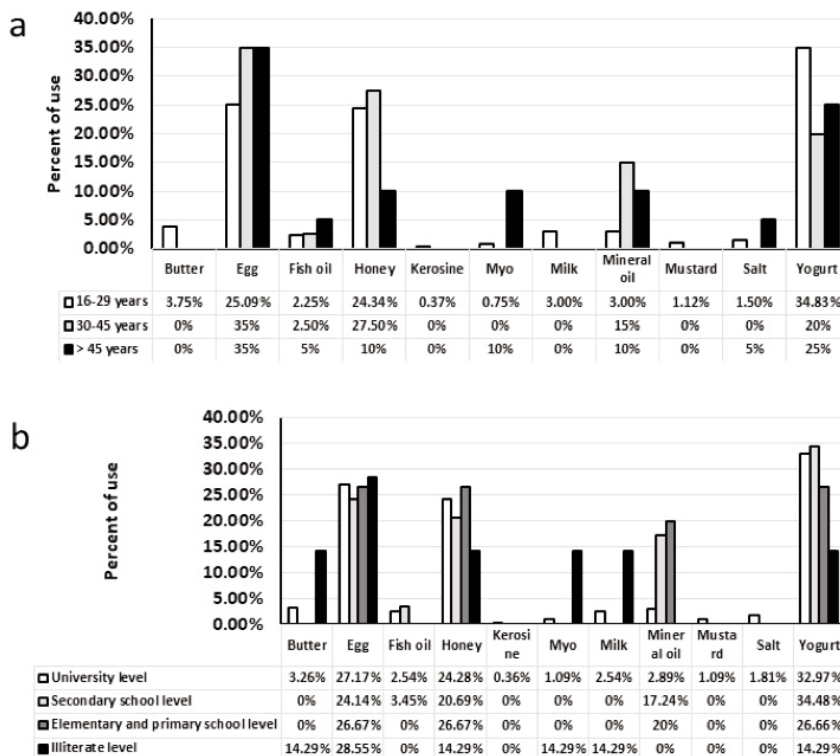


Figure 5. The most widely used home remedies used in treating hair and scalp disorders according to age group (a) and according to education level of participants (b).

Table 1. Socio-demographic characteristics of study population.

Variable	N	(%)
Age (Year)		
16 – 29	101	67.79
30 – 45	33	22.15
Over than 45	15	10.06
Education		
University level	118	79.19
Secondary school level	21	14.09
Elementary and primary school level	8	5.37
Illiterate level	2	1.35
Income		
Low income	103	69.13
Medium income	37	24.83
High income	9	6.04
Source of knowledge about natural products		
Medical books	4	2.68
Family and friends	17	11.41
Herbal shops	6	4.03
Physicians and Pharmacist	40	26.85
Internet websites	19	12.75
Media	22	14.77
Social media	41	27.51

Table 2. Herbal medicine used for treatment of hair and scalp in North West Saudi Arabia.

	Hair damage	Hair endings	Hair loss	Dandruff	Lice	Scalp acne	Hair clean	Hair dye
Almond (n)	18	16	8	2	0	0	0	0
(%)	40.91	36.36	18.18	4.55	0	0	0	0
Aloe (n)	39	24	18	3	0	0	2	0
(%)	45.35	27.91	20.93	3.49	0	0	2.32	0
Anise (n)	0	2	1	0	0	0	0	0
(%)	0	66.67	3.33	0	0	0	0	0
Apple cider (n)	6	2	3	24	1	2	13	1
(%)	11.54	3.85	5.77	46.15	1.92	3.85	25	1.92
Avocado (n)	15	10	7	0	0	0	1	0
(%)	45.45	30.3	21.22	0	0	0	3.03	0
Banana (n)	18	17	4	0	0	0	1	0
(%)	45	42.5	10	0	0	0	2.5	0
Bitter (n)	0	1	1	0	0	0	0	0
(%)	0	50	50	0	0	0	0	0
Castor (n)	25	13	20	1	1	0	1	0
(%)	40.98	21.31	32.79	1.64	1.64	0	1.64	0
Chamomile (n)	2	1	0	1	0	0	3	2
(%)	22.22	11.11	0	11.11	0	0	3.34	22.22
Chili pepper (n)	2	1	1	0	0	0	0	0
(%)	50	25	25	0	0	0	0	0
Clove (n)	4	3	4	3	0	0	5	0
(%)	21.05	15.79	21.05	15.79	0	0	26.32	0
Coconut (n)	50	33	38	4	0	0	3	0
(%)	39.06	25.78	29.69	3.13	0	0	2.34	0
Cucumber (n)	1	1	0	1	0	0	0	0
(%)	3.33	3.33	0	3.34	0	0	0	0
Fenugreek (n)	12	8	8	2	0	1	1	0
(%)	37.5	25	25	6.25	0	3.12	3.13	0
Garlic (n)	11	6	23	2	0	2	1	0
(%)	24.44	13.33	51.12	4.44	0	4.44	2.23	0
Ginger (n)	2	0	1	1	0	0	1	0
(%)	40	0	20	20	0	0	20	0
Henna (n)	54	43	33	18	0	0	13	27
(%)	28.72	22.87	17.55	9.57	0	0	6.92	14.37
Hibiscus (n)	3	1	0	1	2	1	7	21
(%)	8.33	2.78	0	2.78	5.56	2.78	19.44	58.33
Jasmine (n)	0	0	1	0	0	0	0	0
(%)	0	0	100	0	0	0	0	0
Jojoba (n)	3	4	3	0	0	1	1	0
(%)	25	33.33	25	0	0	8.33	8.34	0
Lavender (n)	1	1	2	0	0	0	0	0
(%)	25	25	50	0	0	0	0	0
Lemon (n)	6	2	3	17	0	1	14	1
(%)	13.64	4.55	6.82	38.64	0	2.27	31.82	2.26
Mint (n)	2	1	2	0	0	0	5	2
(%)	16.67	8.33	16.67	0	0	0	41.66	16.67
Neem (n)	1	0	0	0	0	0	1	0
(%)	50	0	0	0	0	0	50	0
Nettle (n)	1	0	0	0	0	0	0	0
(%)	100	0	0	0	0	0	0	0
Nigella (n)	9	3	7	1	0	0	3	0
(%)	39.13	13.04	30.43	4.35	0	0	13.05	0
Nut meg (n)	8	6	4	0	0	1	2	1
(%)	36.36	27.27	18.18	0	0	4.55	9.09	4.55
Olive (n)	36	32	25	3	1	1	3	1
(%)	35.29	31.38	24.51	2.93	0.99	0.99	2.93	0.98

Continue to the next page.

Some of the herbal and home remedies used by people in North West Saudi Arabia are previously approved for their medical and cosmetic use in hair and scalp such as henna, coconut, olive, garlic, honey, butter and fish

oil.²⁰⁻²⁸ Many of these studies were performed on animals only or in a very small number of human volunteers giving insufficient information about their efficacy. However, efficacy of the majority of these herbal and home remedies

were not studies previously in hair and scalp as fenugreek, chili pepper, cucumber, rocket cress, parsley, onion, milk and eggs. In addition, the use of many of these products was connected with severe side effects or toxic effects of con-

Table 2. Continued from previous page.

	Hair damage	Hair endings	Hair loss	Dandruff	Lice	Scalp acne	Hair clean	Hair dye
Onion (n)	9	8	16	2	0	1	3	2
(%)	21.95	19.51	39.02	4.88	0	2.44	7.32	4.88
Parsley (n)	7	3	3	0	0	0	0	0
(%)	53.84	23.08	23.08	0	0	0	0	0
Pomegranate (n)	0	0	1	1	0	0	3	9
(%)	0	0	7.14	7.14	0	0	21.43	64.29
Quince (n)	1	0	0	0	0	0	1	0
(%)	50	0	0	0	0	0	50	0
Radish (n)	0	0	1	0	0	0	0	0
(%)	0	0	100	0	0	0	0	0
Rocket cress (n)	25	16	21	2	1	2	0	0
(%)	37.31	23.88	31.34	2.99	1.49	2.99	0	0
Rose (n)	1	0	0	0	0	0	3	0
(%)	25	0	0	0	0	0	75	0
Rosemary (n)	6	3	4	0	0	1	3	2
(%)	31.58	15.79	21.05	0	0	5.26	15.79	10.53
Sage (n)	2	1	3	1	0	0	3	8
(%)	11.11	5.56	16.67	5.56	0	0	16.67	44.43
Sesame (n)	15	11	6	0	0	1	3	0
(%)	41.67	30.5	16.67	0	0	2.78	8.33	0
Shea (n)	0	1	0	0	0	0	0	0
(%)	0	100	0	0	0	0	0	0
Tea tree (n)	5	0	2	3	0	0	5	3
(%)	27.78	0	11.1	16.67	0	0	27.78	16.67
Thyme (n)	1	1	1	0	0	0	2	1
(%)	16.67	16.67	16.67	0	0	0	33.32	16.67

Table 3. Home remedies used for treatment of hair and scalp in North West Saudi Arabia.

	Hair damage	Hair endings	Hair loss	Dandruff	Lice	Scalp acne	Hair clean	Hair dye
Butter (n)	4	4	1	1	0	0	0	0
(%)	40	40	10	10	0	0	0	0
Egg (n)	42	24	16	3	1	0	1	1
(%)	47.72	27.27	18.18	3.41	1.14	0	1.14	1.14
Fish oil (n)	0	1	4	2	0	0	1	0
(%)	0	12.5	50	25	0	0	12.5	0
Honey (n)	38	20	18	2	0	0	0	0
(%)	48.72	25.64	23.08	2.56	0	0	0	0
Kerosene (n)	0	1	0	0	0	0	0	0
(%)	0	100	0	0	0	0	0	0
Mayonnaise (n)	1	1	1	0	0	0	1	0
(%)	25	25	25	0	0	0	25	0
Milk (n)	4	3	1	0	0	0	0	0
(%)	50	37.5	12.5	0	0	0	0	0
Mineral oil (n)	10	1	2	2	0	0	1	0
(%)	62.5	6.25	12.5	12.5	0	0	6.25	0
Mustard (n)	1	1	0	1	0	0	0	0
(%)	33.33	33.33	0	33.34	0	0	0	0
Salt (n)	2	1	0	1	0	1	0	0
(%)	40	20	0	20	0	20	0	0
Yogurt (n)	47	31	22	5	0	1	0	0
(%)	44.34	29.25	20.75	4.72	0	0.94	0	0

taminating products associated with them as in henna, castor oil, olive oil, onion and mayonnaise.²⁹⁻³⁴

However, the use of herbal and home remedies are different according to studied area even in the same country according to changes in culture, weather and indigenous plants found in the area. Therefore, this could be an alarm about the widespread use of herbal and home remedies in hair and scalp and their use with nonprofessional providers without any governmental control for their purity and safety.

Conclusions

Many natural herbal medicine and home remedies are still in use in North West region of Saudi Arabia as cosmetics or treating hair and scalp disorders. There is a great shortage in the medical sources of information about herbal and home remedies used in hair and scalp and the major sources of information were represented by social routes as media, social media, internet, family and friends (66.44%) compared with medical books and health practitioners (29.53%). Finally, many of the used remedies lacks important scientific information about their usage and safety as well as they lack governmental control about their purity.

References

- Haslam IS, Smart E. Chemotherapy-Induced Hair Loss: The Use of Biomarkers for Predicting Alopecic Severity and Treatment Efficacy. *Biomark Insights* 2019;14:1177271919842180.
- Nanashima N, Horie K. Blackcurrant Extract with Phytoestrogen Activity Alleviates Hair Loss in Ovariectomized Rats. *Molecules* 2019;24:1272.
- Bater K, Rieder E. Over-the-Counter Hair Loss Treatments: Help or Hype? *J Drugs Dermatol* 2018;17:1317-21.
- Li J, Kong XB, Chen XY et al. Protective role of alpha2-macroglobulin against jaw osteoradionecrosis in a preclinical rat model. *J Oral Pathol Med* 2019;48:166-73.
- Al Aboud AM, Zito PM. Alopecia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL). 2020.
- Witte M, Krause L, Zillikens D, Shimanovich I. Black tea dressings - a rapidly effective treatment for facial dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2019;30:785-9.
- Thomson P, Jones J, Browne M, Leslie SJ. Psychosocial factors that predict why people use complementary and alternative medicine and continue with its use: a population based study. *Complement Ther Clin Pract* 2014;20: 302-10.
- Thomson P, Jones J, Browne M, Leslie SJ. Why people seek complementary and alternative medicine before conventional medical treatment: a population based study. *Complement Ther Clin Pract* 2014;20:339-46.
- Zaid AN, Jaradat NA, Eid AM et al. Ethnopharmacological survey of home remedies used for treatment of hair and scalp and their methods of preparation in the West Bank-Palestine. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:355.
- General Authority for Statistics, Kingdom of Saudi Arabia. Population characteristics surveys in Saudi Arabia, 2017. Available from: <https://www.stats.gov.sa/en/5655>. Accessed: April 2020.
- Al-Rowais N, Al-Faris E, Mohammad AG, et al. Traditional healers in Riyadh region: reasons and health problems for seeking their advice. A household survey. *J Altern Complement Med* 2010;16:199-204.
- Kamel FO, Magadmi RM, Hagrass MM, et al. Knowledge, attitude, and beliefs toward traditional herbal medicine use among diabetics in Jeddah Saudi Arabia. *Complement Ther Clin Pract* 2017;29:207-12.
- Elolemy AT, Albedah AM. Public knowledge, attitude and practice of complementary and alternative medicine in Riyadh region, Saudi Arabia. *Oman Med J* 2012;27:20-6.
- Allam S, Moharam M, Alarfaj G. Assessing Patients' Preference for Integrating Herbal Medicine Within Primary Care Services in Saudi Arabia. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2014;19:205-10.
- Alsayari A, Almghaslah D, Khaled A, et al. Community Pharmacists' Knowledge, Attitudes, and Practice of Herbal Medicines in Asir Region, Kingdom of Saudi Arabia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;2018:1568139.
- Allen R, Cushman LF, Morris S, et al. Use of complementary and alternative medicine among Dominican emergency department patients. *Am J Emerg Med* 2000;18:51-4.
- Ben-Arye E, Karkabi S, Shapira C, et al. Complementary medicine in the primary care setting: Results of a survey of gender and cultural patterns in Israel. *Gend Med* 2009;6:384-97.
- Ismail IA, Chan SC. Knowledge and practice of complementary medicine amongst public primary care clinic doctors in Kinta district, Perak. *Med J Malaysia* 2004;59:4-10.
- Ozcakir A, Sadikoglu G, Bayram N, et al. Turkish general practitioners and complementary/alternative medicine. *J Altern Complement Med* 2007;13: 1007-10.
- Chowdhury AR, Maddy AJ, Egger AN. Henna as a Hair Dye: A Current Fashion Trend with Ancient Roots. *Dermatol* 2019;235:442-4.
- Wallace TC. Health Effects of Coconut Oil-A Narrative Review of Current Evidence. *J Am Coll Nutr* 2019;38:97-107.
- Radenahmad N, Saleh F, Sayoh I, et al. Young coconut juice can accelerate the healing process of cutaneous wounds. *BMC Complement Altern Med* 2012;12:252.
- Bielfeldt S, Blaak J, Staib P, et al. Observer-blind randomized controlled study of a cosmetic blend of safflower, olive and other plant oils in the improvement of scar and striae appearance. *Int J Cosmet Sci* 2018;40:81-6.
- Wu X, Li X, Song Y, et al. Allicin protects auditory hair cells and spiral ganglion neurons from cisplatin - Induced apoptosis. *Neuropharmacol* 2017;116: 429-40.
- Yeh JE, Hartman RI, Xu J et al. Resolution of folliculitis decalvans with medical honey. *Dermatol Online J* 2019;25:13030.
- Witman CE, Downs BW. Topical Honey for Scalp Defects: An Alternative to Surgical Scalp Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e393.
- Fregonesi A, Scanavez C, Santos L, et al. Brazilian oils and butters: the effect of different fatty acid chain composition on human hair physiochemical properties. *J Cosmet Sci* 2009;60:273-80.
- Kang JI, Yoon HS, Kim SM, et al. Mackerel-Derived Fermented Fish Oil Promotes Hair Growth by Anagen-Stimulating Pathways. *Int J Mol Sci* 2018;19:2770.
- Ormerod E, Hughes TM, Stone N. Allergic contact dermatitis caused by resorcinol following a temporary black henna tattoo. *Contact Dermatitis* 2017;77:187-8.
- Ozbek N, Akman S. Determination of lead, cadmium and nickel in hennas and other hair dyes sold in Turkey. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;79:49-53.
- Maduri VR, Vedachalam A, Kiruthika S. "Castor Oil" - The Culprit of Acute Hair Felting. *Int J Trichol* 2017;9:116-8.
- Emami N, Daniel SJ. Ototoxicity of olive oil in a chinchilla animal model. *Laryngoscope* 2013;123:2009-12.
- Gavazzoni-Dias MF, Rochael M, Vilar E, et al. Eczema-Like Psoriasiform Skin Reaction due to Brazilian Keratin Treatment. *Skin Appendage Disord* 2016;1:156-62.
- Koch E, Clark JM, Cohen B, et al. Management of Head Louse Infestations in the United States-A Literature Review. *Pediatr Dermatol* 2016;33:466-72.

The correlation between severity of melasma with facial wrinkles in Yogyakarta, Indonesia

Dinda Saraswati Murniastuti, Kristiana Etnawati, Satiti Retno Pudjati

Deramatology and Venerology, Department, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Abstract

Melasma is a common disfiguring condition involving acquired hyperpigmentation especially on the face, for which the pathogenesis is still uncertain, however histopathological studies showed that there is not only hyperpigmentation in the epidermis, but also solar elastosis or photo-aging due to abnormality of dermal extracellular matrix which contributes to clinical wrinkles. This study aimed to examine a link between the severity of melasma and facial wrinkles as a manifestation of photoaging in a tropical area. This study was an observational study with cross-sectional design, conducted in Yogyakarta, Indonesia involving 51 patients with melasma aged 30-50 years who had fulfilled the inclusion and exclusion criteria. The melasma severity was measured clinically with the modified Melasma Severity Index (mMASI), and objectively with the Melanin Index (MI) and Erythema Index (EI) assessed with Mexameter Courage Khazaka. The wrinkle severity was measured clinically by scoring from forehead horizontal lines, crow's feet, glabellar and nasolabial lines, and total scores were obtained from all of them. The correlation analysis was done statistically with Spearman's rank tests. The results showed a weak positive but not significant correlation between the mMASI score and total facial wrinkle score ($r: 0.165$), and a weak positive non-significant correlation between EI and total facial wrinkle score ($r: 0.06$). There were significant positive moderate correlations between MI and total facial wrinkle score ($r: 0.441$), due to significant positive moderate correlations between MI and glabella wrinkle ($r: 0.392$), and between MI and nasolabial wrinkle ($r: 0.339$). In conclusion, a positive moderate correlation was found between MI and total facial wrinkle score, especially relating to glabellar and nasolabial wrinkles. However, there was no correlation between mMASI score and total facial wrinkle score.

Introduction

Melasma is one of the most commonly acquired hyperpigmentation especially on the face. The prevalence is high in reproductive age, with Fitzpatrick III-V skin types and people living in areas with high sun exposure.¹ In Southeast Asia, melasma occurs in about 0.3% - 4% of all patients who visit the dermatology clinics.² In Indonesia, melasma is estimated to be around 0.25-4% of all skin disease cases.³ Melasma has a significant impact on patients because it can reduce their quality of life.⁴ Several studies found that a decrease of quality of life in patients with melasma based on the Dermatology Life Quality Index score (DLQI) was related to the severity of melasma.^{4,5}

Pathogenesis of melasma is still unknown. One theory proposes that melasma is a result of environmental and hormonal interactions in individuals who are genetically susceptible to melasma.⁶⁻⁸ The latest theory regarding the pathogenesis of melasma is that it is part of the aging process caused by ultraviolet (UV) radiation or photoaging. Location and development of melasma symptoms after sun exposure indicate the important role of ultraviolet radiation, which means that the higher exposure to sunlight, the more severe the melasma will be.⁹

There are various scoring systems that can be used to evaluate the severity of melasma lesions. The modified Melasma Area and Severity Index score (mMASI) has the same validity and reliability as the Melasma Area and Severity Index (MASI) score, which are some of the most popular and earliest scores used.¹⁰ Examination of spectrophotometers with Mexameter (melanin index and erythema index) and colorimeter are objective instruments that can also be used to assess the severity of pigmentation in melasma lesion.¹¹

Photoaging is a factor which explains the clinical, histological changes and functional characteristics of aging skin observed in areas that are often exposed to sunlight. Photoaging is a process that runs slowly over many years.¹² UV radiation induces apoptosis of the stem cells in the basal layer and hair bulbs then cause epidermal atrophy. UV exposure also makes slow wound healing and excessive melanin production was observed in old melanocytes. However, the molecular activity that triggers freckling, lentigenes and other pigmentation changes on the skin caused by photoaging is still not widely known.¹³

Correspondence: Kristiana Etnawati, Dermatology Department, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada, Radiopetro Building, 3rd Floor, Sekip Utara, 55281, Yogyakarta, Indonesia
Tel.: +62 274 560700
E-mail: etnawati@ugm.ac.id

Key words: melasma; photoaging; facial wrinkles; melanin index; erythema index.

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interests.

Received for publication: 24 November 2019.
Accepted for publication: 23 September 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Dermatology Reports 2020; 12:8390
doi:10.4081/dr.2020.8390

Many studies on photoaging have focused more on the dermis, in an effort to explain the formation of wrinkles. Until now there is no gold standard for assessing the severity of wrinkles. Some scores on the assessment of wrinkles use a photographic scale, while profilometry examination using silicon is also still widely applied as an objective examination of wrinkles.¹⁴ UV radiation increases the activity of Matrix Metalloproteinase (MMPs), which degrades all extracellular matrix causing the breakdown of many collagen dermis. This effect is considered to significantly contribute to the appearance of facial wrinkles by the photoaging process.¹⁵⁻¹⁷

The increased activity of MMPs also plays a role in the pathogenesis of melasma, through damage of the basement membrane mediated by MMP-2 and MMP-9 due to chronic exposure of UV light, which degrades type IV and type VI collagen. Basement membrane damage facilitates the release of melanocytes and melanin into the dermis, so that melanin or melanophages can be seen in the dermis of melasma skin.^{18,19} Until now the photoaging theory of melasma is still controversial, but some studies found the same pathomechanisms of melasma and facial wrinkles as those involved in photoaging manifestations. This research aimed to determine the correlation between melasma and facial wrinkles in conjunction with the role of photoaging in melasma pathogenesis.

Material and Methods

This observational research used a cross-sectional study design with melasma subjects in the Dermatology and Venereology Department, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia. Informed consent was obtained prior to the subjects' inclusion, and the study was conducted in accordance with Declaration of Helsinki. Ethical clearance and approval were obtained before the commencement of the study from the Medical and Health Research Ethics Committee of the Universitas Gadjah Mada.

The inclusion criteria of the subjects in this study were: women 30-50 years old with Fitzpatrick skin type III, IV, V who were diagnosed with melasma by a certified dermatologist based on their history and clinical examination, and subjects who were willing to participate in the study by signing informed consent forms. The exclusion criteria for subjects in this study were: pregnant and breastfeeding woman, those who suffered from thyroid disease, diabetes mellitus, reproductive disease or diseases with photosensitivity reaction, those who consume antioxidant supplements, usage of topical anti-inflammation and antioxidant medication for the last 1 month, those who use topical tretinoin or depigmentation agents for the last 3 months and topical hydroquinone for the last 6 months. Consuming hormonal contraception, and photosensitive drugs were also included as exclusion criteria.

The severity of melasma was determined clinically using the modified Melasma Severity Index (mMASI), assessed by two dermatology residents, and objectively by the Melanin Index and Erythema Index measured with Mexameter Courage Khazaka on the darkest lesion of the melasma. The severity of wrinkles was determined clinically by facial wrinkle score by applying a photographic scale on six different areas, consisting of the forehead, glabella, right and left crows feet, right and left nasolabial area. Statistical analysis was done using Spearman's rank correlation test with p value <0.05 considered significant.

Results

Characteristics of the subjects

This research was conducted on 51 subjects diagnosed with melasma in the Yogyakarta area. All of the participants were woman with age between 30-50 years old and mean age of 45.5 ± 4.35 . The types

of melasma consisted of centrofacial (61%) and malar (39%), whereas there was no mandibular type.

Correlation between severity melasma and facial wrinkles

The correlation between the severity of melasma and the wrinkle facial score in each location of the face was described in Table 1. Results showed that there was a moderate positive and statistically significant correlation between MI and the wrinkle score in glabellar wrinkle also between MI and wrinkle score in nasolabial wrinkle. This finding consequently led to a moderate positive and statistically significant correlation between MI and the total facial wrinkle score. However, there was also a positive correlation found but it was not statistically significant between mMASI and total facial wrinkle score.

Discussion

Previous studies found higher solar elastosis material as a sign of the photoaging process in melasma lesions compared to normal perilesional skin through biopsy examination,^{20,21} however no studies discussed the correlation between the several signs of photoaging in melasma and clinically measured areas of facial wrinkles.

Solar elastosis results from long-term sun exposure observed histopathologically, and it has various features of clinical manifestations. These clinical and histological changes are often referred to as dermatoheliosis. Photoaging is said to be a synonym for dermatoheliosis, but many authors limit its use to initial changes that can be seen, and wrinkles are one manifestation among other clinical forms of photoaging. From this explanation it can be concluded that the correlation of solar elastosis in patients with melasma, cannot be directly related to wrinkles

as a clinical manifestation.^{22,23} This can also be applied to the correlation result between melasma severity by mMASI score and erythema index with facial wrinkle score, for which no significant correlation result was found, however another objective measurement of melanin index as a sign of objective measurement for melasma severity showed positive moderate and statistically significant correlation with facial wrinkle score.²²

The study by Tsukahara *et al.*²² described the correlation between solar elastosis with the formation of wrinkles on the forehead and on the lateral canthus (crows feet). The study concluded that solar elastosis was identifiable and has a role in early development of wrinkles on the forehead and crows feet, but in deep wrinkle, evidence of solar elastosis was not found. Other factors that may affect this condition are pressure due to facial muscles movement and the formalin's cadaver effect.

In this study, a Mexameter was used as a tool to measure the melanin and erythema index as the specific objective parameters in understanding the level of melanin and the vascular involvement in the melasma lesion.²⁴ Moderate positive and statistically significant correlation was found in the analysis of the melanin index with facial wrinkles score based on the photographic scale. The facial wrinkle score by photographic scale includes wrinkle scoring on four areas of the face, so it does not reflect the wrinkles caused by photoaging only.

In more detailed correlation analysis between the melanin index and facial wrinkle scores in each area, a moderate positive and statistically significant correlation was found in the glabella and nasolabial folds. According to Lamperle *et al.*⁸, wrinkles in the glabellar area and nasolabial folds were included as mimetic wrinkles, which were a combination of repetitive movements of facial muscle expressions and due to sun

Table 1. Correlation between facial wrinkle score and severity of melasma.

Type of wrinkle	mMASI	Melanin Index (MI)	Erythema Index (EI)
Forehead	r: -0.068 p: 0.635	r: 0.180 p: 0.206	r: 0.137 p: 0.338
Glabella	r: 0.194 p: 0.173	r: 0.392 p: 0.004*	r: 0.036 p: 0.803
Lateral Eye (crow's feet)	r: 0.023 p: 0.871	r: 0.195 p: 0.171	r: 0.092 p: 0.522
Nasolabial Folds	r: 0.063 p: 0.660	r: 0.339 p: 0.015*	r: -0.011 p: 0.940
Total facial wrinkle score	r: 0.165 p: 0.246	r: 0.441 p: 0.001*	r: 0.106 p: 0.459

r: correlation coefficient, p: significant value, with $p < 0.05$ considered to be significant (*).

exposure based on dermal elastosis that was found in the area.

The wrinkles with the surrounding skin comprise the Wrinkle Unit that plays a role in the function of a clinically defined system called, the 'Functional Psycho-Neuro-Muscular System of the Face for Protection, Expression and Communication'. The functions of the Wrinkle Unit are expressing emotions, protection of orifices, especially of the eyes from the sun, trauma (by fast movement of eyebrows and eyelids), and also as a reservoir of skin tissue.²⁵ This system could explain the moderate positive correlation result between the melanin index and wrinkles in the glabellar area and nasolabial folds, showing that high sun exposure in that area is reflected by high melanin index, which may be caused by repeated spontaneous movements of facial muscles related to the Wrinkle Unit, especially the glabellar area.

There are several weaknesses in this study. One of the confounding factors that were not controlled in the study involves total amount of sun exposures in each subject. Stress or anxiety status is also considered to be one of the factors involved in expressions related facial muscle movement. Research about stress or psychological status related to melasma and facial wrinkle needs to be done to support the results of this study.

Conclusions

There was no significant correlation found between melasma severity measured by mMASI and erythema index with the facial wrinkle score. Moderate positive correlations were found between melanin index and total facial wrinkles score. Analysis for each area of the face revealed that wrinkles at glabellar and nasolabial folds, which are considered to be mimetic wrinkles, have positive correlation with MI, in which higher MI in melasma lesions strongly correlates with higher wrinkle scores in both areas. These results reflect conclusive findings that sun exposure has a significant role in increasing skin melanin and also facial skin wrinkles.

Considering Indonesia as a country that has various ethnic groups with different skin types, and also experiences high sun exposure, further research is needed to study the role of skin type and ethnicity in the type and development of facial wrinkles of Indonesian people.

References

- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part 1. *J Am Acad Dermatol* 2010;65:689-97.
- Rathi SK, D'Souza P. Epidemiology of Melasma. In: Lahiri K, Charttejee CM, Sarkar R. (Eds). *Pigmentary Disorders: A Comprehensive Compendium*. New Delhi: Jaypee Brother Medical 2014;281-2.
- Soepardiman L, Ruswan SA. Epidemiology of melasma in Asian Countries. In: *Pigmentary Disorders from Global Perspective*. Abstract book and final program of the satellite meeting of the 19th World Congress of Dermatology, Bali; 1997.
- Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Ann Bras Dermatol* 2014;89:771-82.
- Ikino JK, Nunes DH, da Silva VPM, Frode TS, Sens MM. Melasma and assessment of the Quality of Life in Brazilian Women. *Ann Bras Dermatol* 2015;90:196-200.
- Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. *Clin Dermatol* 2014;32:66-72.
- Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevera IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:78-83.
- Lemperle G, Holmes RE, Cohen SR, Lemperle SM. A classification of facial wrinkles. *Plastic Reconstructive Surg* 2001;108:1735.
- Young Lee Ai. An updated review of melasma pathogenesis. *Dermatologica Sinica* 2014;32:233-9.
- Abou-Taleb DA, Ibrahim AK, Youssef EMK, Maubasher A. Reliability, validity, and sensitivity to change overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. *Dermatol Surg* 2017;43:210-7.
- Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: The Chromameter (R), the DermaSpectrometer (R) and the Mexameter (R). *Skin Res Technol* 2000;6:230-8.
- Jeong JH, Fan Y, You GY, Choi TH, Kim S. Improvement of photoaged skin wrinkles with cultured human fibroblasts and adipose-derived stem cells: a comparative study. *J Plastic Reconstructive Aesthetic Surg* 2015;68:372-81.
- Gilchrist BA. Photoaging. *J Investig Dermatol* 2013;133:E2-E6.
- Fabi SG, Massaki A, Eimpunth S, Pogoda J, Goldman MP. Evaluation of microfocused ultrasound with visualization for lifting, tightening, and wrinkle reduction of the décolletage. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:965-71.
- Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, John J, Voorhees, Gary J. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2009;14:20-4.
- Kim HH, Lee MJ, Lee SR, Kim KH, Cho KH, Eun HC, Chung JH. Augmentation of UV-induced skin wrinkling by infrared irradiation in hairless mice. *Mech Ageing Dev* 2005;126: 1170-7.
- Imokawa G. Mechanism of UVB-induced wrinkling of the skin: paracrine cytokine linkage between keratinocytes and fibroblasts leading to the stimulation of elastase. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2009;14:36-43.
- Kwon SH, Hwang YJ, Lee KS, Park KC. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci* 2016;17:824.
- Amano S. Characterization and mechanisms of photoageing-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures. *Experiment Dermatol* 2016;25:14-9.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, Sohn S. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002; 146:228-37.
- Hernandez-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Experiment Dermatol*. 2008;33:305-8.
- Tsukahara K, Tamatsu Y, Sugawara Y, Shimada K. Morphological study of the relationship between solar elastosis and the development of wrinkles on the forehead and lateral canthus. *Arch Dermatol* 2012;148:913-7.
- Calderone DC, Fenske NA. The clinical spectrum of actinic elastosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:1016-24.
- Pandya A, Berneburg M, Ortonne J, et al. Guidelines for clinical trials in melasma. *Br J Dermatol* 2007;156:21-8.
- Hatzis J. The wrinkle and its measurement – A skin surface profilometric method. *Micron* 2004;35:201-19.

Topical steroid application can induce branched/reticular vessels in Bowen disease on the upper trunk

Hiroyo Hashimoto, Yaei Togawa, Naoki Aoyagi, Ryoji Kurita, Rena Oguma, Mari Iwasawa, Keisuke Suehiro, Hiroyuki Matsue

Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Abstract

We aimed to elucidate the dermoscopic vasculature of patients with Bowen Disease (BD) that was misdiagnosed as chronic eczema and had branched and/or reticular vessels after topical steroid application. The medical records of 19 patients with BD on the upper trunk were retrospectively reviewed for steroid use history, vascular structure observed in dermoscopy, and corresponding histological findings. Four patients treated with strong topical steroids showed remarkable branched and/or reticular vessels on dermoscopy. Histopathology showed partial epidermal atrophy with irregular thin elongation of the rete ridges, atypical keratinocyte proliferation in the epidermis, and vasodilation in the superficial dermis. We considered that vasodilation and partial epidermal atrophy may be induced by topical steroid application in BD-affected areas. In cases of suspected BD with reddish-brown plaque showing branched and/or reticulated vessels in dermoscopy, confirming a history of topical steroid use is helpful.

Introduction

Bowen Disease (BD) is sometimes mistaken for chronic eczema clinically and may be given topical steroids for a period. Glomerular vessels distributed regularly in clusters are the most common vascular feature in BD observed on dermoscopy.¹ However, based on the accumulation of our clinical cases of BD, we speculated that dermoscopy findings of BD on the upper trunk may show branched and/or reticular vessels due to the effect of topical steroids application.

To date, there are no reports on the effects of topical steroids on the vascular structure of the affected areas of BD. We conducted a retrospective study on the pur-

pose of medical records to identify details of the dermoscopic vasculature in BD patients who showed branched and/or reticulated vessels after topical steroid application.

Materials and Methods

We reviewed the medical records of BD patients referred to Chiba University Hospital from November 2010 to April 2019. The patients' steroid use history, vascular structure observed in dermoscopy, and corresponding histological findings were examined. All dermoscopic images were recorded with Delta 20 Plus or Delta 20 T (Heine Optotechnik GmbH & Co. KG, Gilching, Germany) connected with a Canon EOS 60D, 70D, or 80D camera (Canon Inc., Tokyo, Japan). All dermoscopic image findings were evaluated, discussed, and agreed upon by two experienced observers (Y.T. and H.H.). This retrospective study was in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the Chiba University School of Medicine Ethics Review Board (approval no. 3691). The requirement for obtaining written informed consent was waived owing to the retrospective nature of the study, but in accordance with the rule of the ethics committee, we made the patients aware of the study by posting in the outpatient department of our hospital and consent to use de-identified images was obtained from the four patients presented.

Results

Nineteen patients with BD on the upper trunk were included in this study (8 men and 11 women; mean age, 68.9 years; range, 48–85 years; Table 1). The lesions were located on the back (n=9), chest (n=6), and shoulder (n=4). Of 19 patients, 18 (94.7%) showed at least one vascular structure (Table 1). Glomerular vasculature (n=13, 68%) was the most commonly observed type, followed by linear-irregular (n=6, 32%), dotted (n=5, 26%), reticular (n=3, 16%), branched (n=2, 11%), and hairpin (n=1, 5%) types. Of 19 BD patients, 4 (21%) showed branched and/or reticular vessels (Figure 1), with the following types of polymorphic vasculature: linear-irregular/reticular/glomerular, linear-irregular/reticular, linear-irregular/reticular/branched, and linear-irregular/branched; 1 patient had a biopsy scar on the periphery. The 4 patients were aged 48–84 years, and the male/female ratio was 3:1; they had previ-

Correspondence: Yaei Togawa, Department of Dermatology, Chiba 260-8670, Japan
Tel.: +81 43 226 2128;
Fax: +81 43 226 2128;
E-mail: togawa-yk@faculty.chiba-u.jp.

Key words: Topical steroid; branched/reticular vessels; Bowen disease; dermoscopy.

Acknowledgment: We would like to thank Editage for English language editing.

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interests.

Received for publication: 11 August 2020.
Accepted for publication: 15 September 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Dermatology Reports 2020; 12:8835
doi:10.4081/dr.2020.8835

ously been treated with strong to very strong topical steroid for at least 1 month because they were mistaken for chronic eczema before the first visit to our department. Histopathological examination revealed partial atrophic epidermis with irregular, thin elongation of rete ridges and atypical keratinocyte proliferation with loss of polarity. Vasodilation in the upper dermis was observed in all patients.

Discussion

Topically applied steroids show side effects if the application is continued for extended periods (e.g., weeks to months).² The most prominent cutaneous adverse effect is skin atrophy of the epidermis and dermis, with increased fragility, and vasodilation. After prolonged treatment, vasodilation may become fixed and more conspicuous as a result of dermal and epidermal atrophy.³ Therefore, we speculated that steroid topical application could induce the formation of branched and/or reticular vessels on dermoscopy due to the side effects. In fact, we confirmed that branched and/or reticular vessels were observed in all 4 cases using topical steroids with BD on the upper trunk. Consequently, we compared our 4 cases with previously reported cases and with our other 15 cases that BD developed in the same part of the body.

The main dermoscopic features of typical BD are scaly surface, small brown glob-

ules, structureless gray to brown pigmentation, and glomerular vessels distributed in clusters.^{1,4-16} On dermoscopy, glomerular vessels distributed in clusters are observed most frequently and are identified in 90% of the cases.^{1,7} Dotted, linear-irregular, arborizing, polymorphic, and atypical vessels are less frequently observed in BD.^{1,4-11,16} However, the frequency of appearance of each blood vessel structure differs depending on the report as follows: glomerular vessels (44.2%–94%), dotted vessels (12%–64%), hairpin vessels (7.1%–42%), linear-irregular vessels (7.1%–42.5%), arborizing vessels (1.1%–14.3%), and polymorphic or atypical vessels (3.4%–8.1%).^{1,4-8,10,11,16} Among them, Yang *et al.*¹¹ reported the highest number of BD cases (n=149). Vascular structures were found in 129 (88.4%) patients; 101 (69.2%) lesions showed glomerular vessels, 62 (42.5%) lesions showed linear-irregular vessels, 26 (17.8%) lesions showed dotted vessels, 5 lesions (3.4%) showed polymorphous vessels, and 3 lesions (2.1%) showed arborizing vessels. Yang *et al.*¹¹ considered that differences of their vascular findings from those of previous reports were probably because of their larger number of cases, a

different percentage of pigmented and non-pigmented BD, or inclusion of Asian patients. Therefore, as a summary of previous reports,^{4-8,10,11,16} vasculature other than glomerular blood vessels, such as linear-irregular vessels and arborizing vessels, was not so rare. Meanwhile, there were no reports of reticular vessels or the effects of topical steroids on dermoscopy findings of BD.

Branched vessels are, by definition, almost the same as arborizing vessels in terms of branching. Although arborizing vessels become thin after branching, branched vessels have no defined thickness after branching. In our cases, thin branched vessels were observed, and the vessel thickness did not change much after branching; some of them formed reticulated vessels. On dermoscopy, branched and/or reticular vessels corresponded to histopathological vasodilation in the upper dermis with partial atrophic epidermis (Figure 2). In contrast, glomerular vessels seen in typical BD correspond to histopathological regular epidermal elongation and simple capillary vessel dilation of the dermal papilla similar to psoriasis.

We investigated the dermoscopic vascu-

lar findings of 15 other cases of BD that did not use topical steroids, which showed that the lesions lacked branched and/or reticular vessels (Table 1), even if some cases showed skin atrophy with aging or partial spontaneous regression of BD with resultant inflammation.¹¹ In contrast, case 2, which had reticular/branched vessels, showed histopathologically remarkable epidermal atrophy with irregularly thin elongated rete ridges and decreased tumor cells in the epidermis, which signified spontaneous regression. Since the inflammation had already subsided, the regression had progressed considerably. In cases 1 and 3, the epidermis also showed similar atrophic change, but tumor cells were notable in the epidermis and prominent lymphocyte infiltration was seen in the dermis; thus, even if spontaneous regression occurred, it was still in an early stage. Thus, branched and reticulated vessels were observed in patients after using topical steroid regardless of the presence or the stage of spontaneous regression. Therefore, we speculate that long-duration (weeks to months) topical application of strong topical steroids can induce histopathological vasodilation in the upper dermis and epidermal atrophy with irregu-

Table 1. Summary of 19 cases of Bowen disease on the upper trunk with or without topical steroid pretreatment.

Case	Age (years)	Sex	Affected part	Dermoscopic finding in vessels						Topical steroid application	Vasodilation in the upper dermis with thin elongated rete ridges
				Glomerular	Dotted	Hairpin	Linear-irregular	Branched	Reticular		
1	77	M	Back	-	-	-	+	-	+	+*	+
2	84	M	Shoulder	-	-	-	+	+	+	+†	+
3	84	M	Shoulder	-	-	-	+	+	-	+‡	+
4	48	F	Chest	+	-	-	+	-	+	+§	+
5	74	F	Back	+	-	+	-	-	-	-	-
6	63	F	Back	-	+	-	-	-	-	-	-
7	78	M	Back	+	-	-	-	-	-	-	-
8	63	M	Chest	+	+	-	-	-	-	-	-
9	69	F	Back	+	+	-	-	-	-	-	-
10	87	M	Back	+	-	-	-	-	-	-	-
11	76	F	Shoulder	+	-	-	-	-	-	-	-
12	85	F	Chest	+	-	-	-	-	-	-	-
13	70	F	Shoulder	+	-	-	-	-	-	-	-
14	60	M	Chest	-	-	-	-	-	-	-	-
15	77	F	Chest	+	-	-	-	-	-	-	-
16	78	F	Back	+	-	-	-	-	-	-	-
17	58	F	Chest	-	+	-	-	-	-	-	-
18	75	M	Back	+	-	-	+	-	-	-	-
19	72	F	Back	+	+	-	-	-	-	-	-

M: male; F: female. *Very strong class, a few years, †strong class, several years, ‡strong class, 7 months, §very strong class, 1 month.

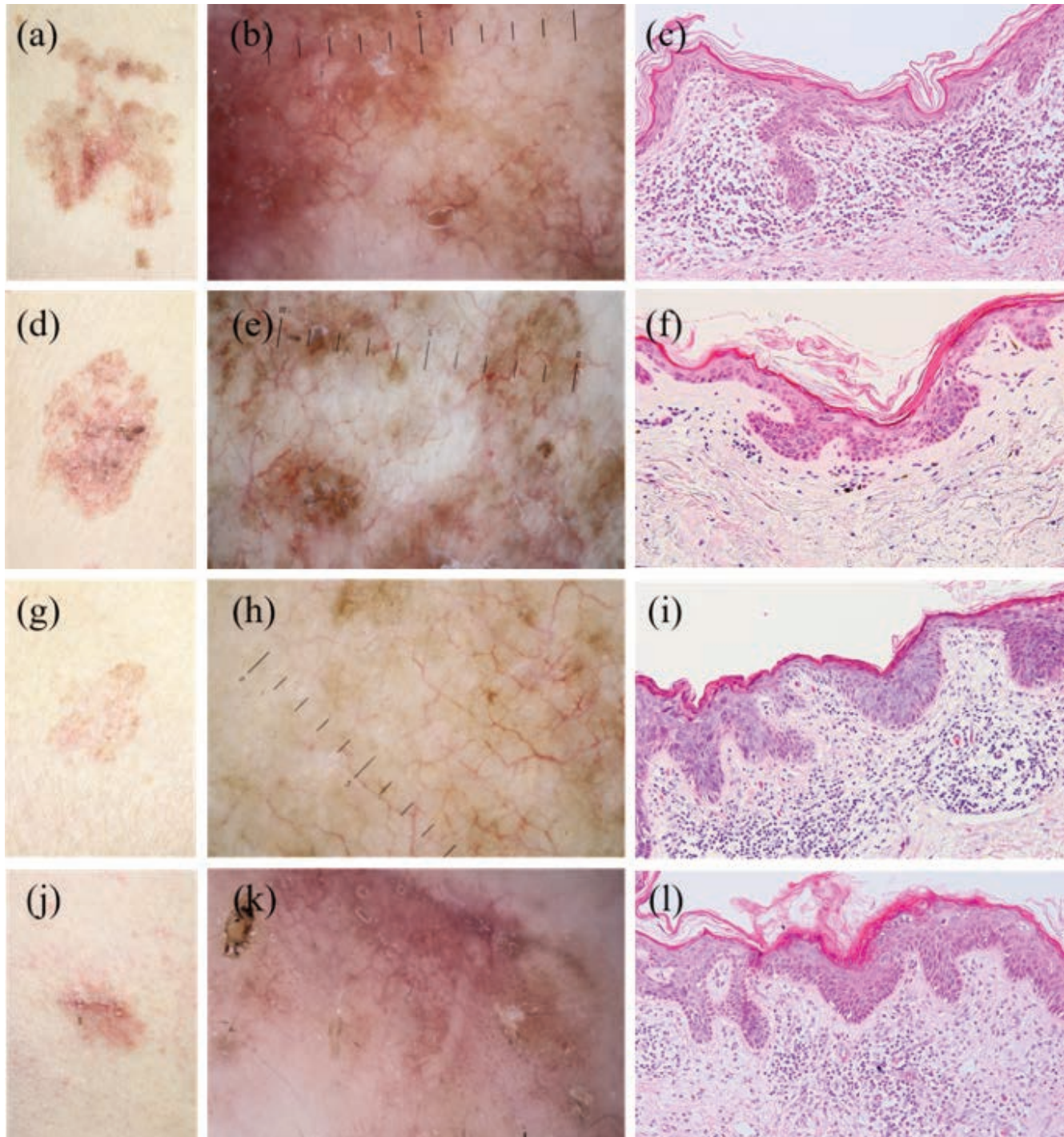


Figure 1. Bowen disease: clinical, dermoscopic, and histopathological (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$) images of cases 1 to 4. Case 1: (a) a 5.5 \times 5-cm reddish-brown plaque with scaly and crusty surface and central erythema on the left upper back; (b) branched and/or linear-irregular vessels with hypopigmented background; (c) atypical keratinocyte proliferation in the partial atrophic epidermis with irregularly thin elongated rete ridges. Vasodilation in the upper dermis with moderate infiltration of mononuclear cells. Case 2: (d) a 3-cm brown plaque with scaly and crusty surface and central erythema on the right shoulder; (e) reticular/branched and linear-irregular vessels with or without brown background; (f) mild proliferation of atypical keratinocytes in the partial atrophic epidermis and irregularly thin elongated rete ridges. Vasodilation in the upper dermis with mild fibrosis. Case 3: (g) a 1.9 \times 1.5-cm erythema with brown periphery on the left shoulder; (h) branched and linear-irregular vessels with brown dots and shiny white lines on the hypopigmented areas in the periphery of the lesion; (i) partial atrophic epidermis with atypical keratinocyte proliferation with loss of polarity in all layers of the epidermis and irregularly thin elongated rete ridges. Vasodilation in the superficial dermis with infiltration of mononuclear cells. Case 4: (j) a 1.1 \times 0.9-cm scaly erythema with peripheral scar of biopsy on the right chest; (k) reticular and linear-irregular vessels on the hypopigmented areas and glomerular vessels in the periphery of the lesion; (l) atypical keratinocyte proliferation with loss of polarity in the partial and slight atrophic epidermis and irregularly thin elongated rete ridges. Vasodilation in the superficial dermis with mild fibrosis and infiltration of mononuclear cells.

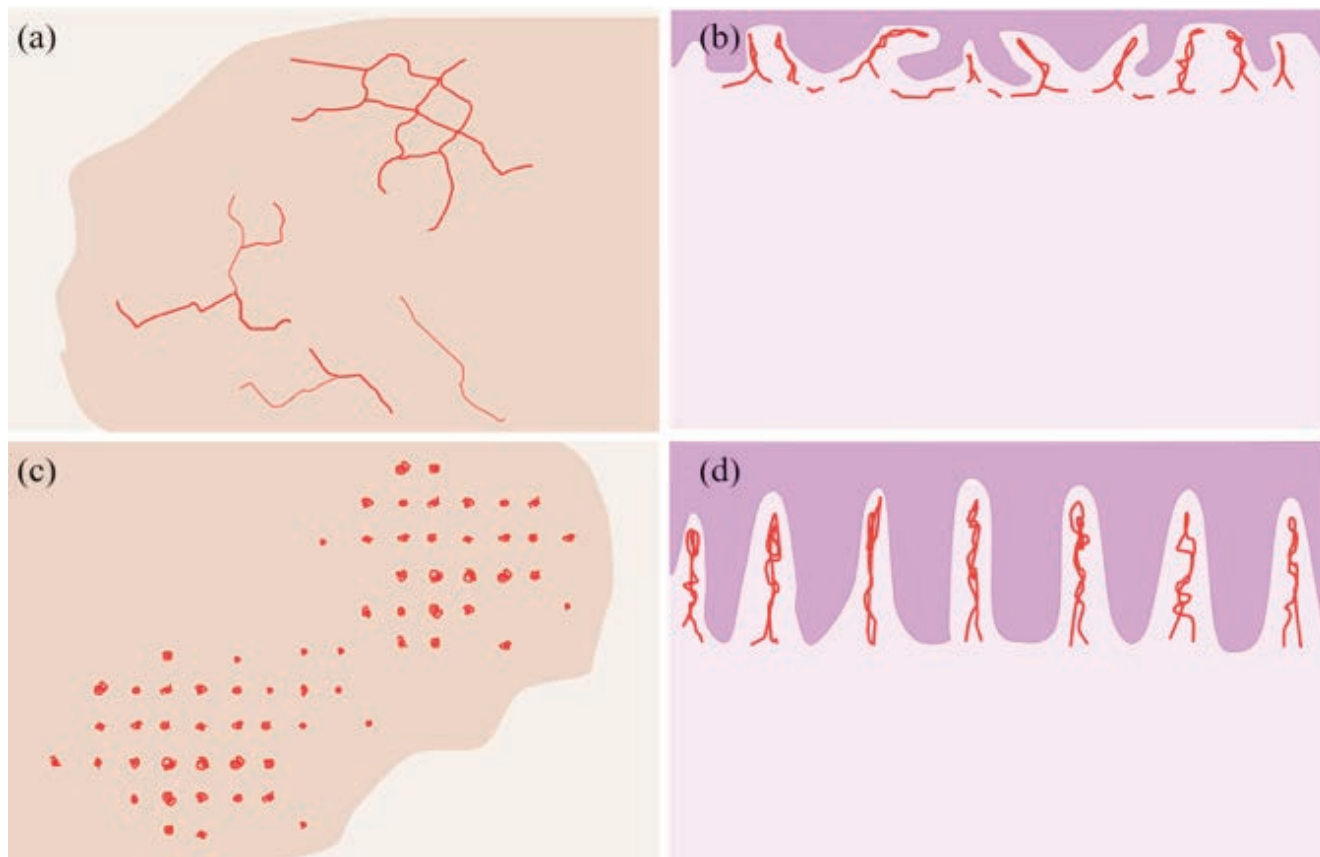


Figure 2. Bowen disease: dermoscopic and histological schema of vascular findings in BD with partial epidermal atrophy after topical steroid application and typical BD. (a) Branched and/or reticular vessels with linear-irregular vessels observed after topical steroid application in BD with partial epidermal atrophy. (b) Partial atrophic epidermis with irregularly thin elongated rete ridges and vasodilation in the upper dermis. (c) Typical BD with glomerular vessels distributed regularly in clusters. (d) Regular elongation of the rete ridges and capillary vessel dilation in the dermal papilla.

larly thin elongated rete ridges corresponding to dermoscopic branched/reticulated vessels. Similarly, in case 4, reticulated blood vessels were also seen. However, this case's biopsy may be considered an exception because scars can affect the arrangement of the blood vessels of the superficial dermis and the epidermis atrophy was minimal.

The limitation of our retrospective study is the small number of cases ($n=4$); thus, more cases are needed for the generalization of the results. However, it is difficult to gather cases for a prospective study because topical steroids are not generally used to treat BD.

Conclusions

This is the first report on the formation of branched and/or reticular vessels, observed on dermoscopy, after topical steroid application in BD patients for at least 1 month. It is often helpful to confirm

the history of topical steroid use when examining cases of suspected BD that show branched and/or reticulated vessels on dermoscopy. Additionally, it should be noted that even if BD patients apply topical steroids for a longer duration (months to years), there is a possibility that BD may be misdiagnosed because branching and reticulated vessels, which are not commonly observed, are conspicuous in dermoscopy.

References

- Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2004;150:1112-6.
- Gebhardt C, Averbek M, Diedenhofen N, et al. Dermal hyaluronan is rapidly reduced by topical treatment with glucocorticoids. *J Invest Dermatol* 2010;130: 141-9.
- John BJ. Topical glucocorticoids. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al., eds. *Rook's textbook of dermatology*. 9th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2016.
- Bugatti L, Filosa G, De Angelis R. Dermoscopic observation of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:572-4.
- Mun JH, Kim SH, Jung DS, et al. Dermoscopic features of Bowen's disease in Asians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:805-10.
- Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, et al. Dermoscopy of pigmented Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:597-604.
- Payapvipapong K, Tanaka M. Dermoscopic classification of Bowen's disease. *Australas J Dermatol* 2015;56:32-5.
- Yamanaka-Takaichi M, Ozawa T, Kusutani N, et al. Relationship between dermoscopy and pathology in a case of clonal-type pigmented Bowen's disease: observation with vertical-view dermoscopy. *J Dermatol* 2019;46:436-9.
- Papageorgiou C, Apalla Z, Variaah G, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for

- the differentiation between superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1914-9.
10. Nihei N, Hiruma M, Ikeda S, Ogawa H. A case of Bowen's disease showing a clinical tendency toward spontaneous regression. *J Dermatol* 2004;31:569-72.
 11. Yang Y, Lin J, Fang S, et al. What's new in dermoscopy of Bowen's disease: two new dermoscopic signs and its differential diagnosis. *Int J Dermatol* 2017;56:1022-5.
 12. Zalaudek I, Citarella L, Soyer HP, et al. Dermoscopy features of pigmented squamous cell carcinoma: a case report. *Dermatol Surg* 2004;30:539-40.
 13. Stante M, de Giorgi V, Massi D, et al. Pigmented Bowen's disease mimicking cutaneous melanoma: clinical and dermoscopic aspects. *Dermatol Surg* 2004;30:541-4.
 14. Hu SC, Chiu HH, Chen GS, et al. Dermoscopy as a diagnostic and follow-up tool for pigmented Bowen's disease on acral region. *Dermatol Surg* 2008;34:1248-53.
 15. Hernández-Gil J, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Falcón C, Serrano-Ortega S. [Clinical and dermoscopic features of pigmented Bowen disease]. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:419-20.
 16. de Giorgi V, Alfaioli B, Papi F, et al. Dermoscopy in pigmented squamous cell carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2009;13:326-9.

A case of streptococcal surgical site infection following Mohs surgery

Kami B. Lowery, John J. Kohorst,
C. Helen Malone, Ikue Shimizu

Department of Dermatology, Baylor
College of Medicine, 1 Baylor Plaza,
Houston, TX, USA

Abstract

Group A β -hemolytic Streptococcal (GAS) cellulitis is an uncommon surgical site infection that presents with rapid onset of pain and swelling in the first few days after a procedure. Unlike staphylococcal cellulitis, GAS cellulitis lacks purulence and spreading erythema. The absence of these classic signs may delay the diagnosis of GAS cellulitis and lead to severe complications. We present the case of an immunosuppressed 49-year-old patient who developed swelling and severe pain at his incision site two days after undergoing Mohs micrographic surgery on his forehead. He was clinically diagnosed with GAS cellulitis and recovered with intravenous antibiotics. Unfortunately, there is a paucity of information about GAS cellulitis in the dermatologic literature and clinicians need to recognize and aggressively treat this rare but serious complication of Mohs micrographic surgery.

Introduction

Surgical Site Infections (SSI), although low in prevalence, are the most common adverse event in patients undergoing Mohs micrographic surgery.¹ Patients may experience fever and local symptoms such as redness, pain, warmth, swelling, and drainage of pus or cloudy fluid at the wound site within several days of their procedure.² Dermatologic SSIs typically result from microorganisms present on the skin at the incision site, most commonly *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) or streptococcal bacteria.² We present an atypical case of surgical site infection in an immunosuppressed patient who underwent Mohs micrographic surgery for treatment of a squamous cell carcinoma.

Case Report

A 49-year-old man with a history of a

renal transplant eight years prior on tacrolimus and mycophenolate mofetil presented for management of a biopsy proven squamous cell carcinoma on the right temple. Mohs micrographic surgery was performed. The malignancy was cleared in three stages and the post-operative size was 1.8 cm x 1.4 cm (Figure 1). The defect was closed primarily in a complex layered fashion (Figure 2). A standard dressing was applied, and the patient received wound care instructions.

Two days following surgery, the patient returned to the dermatology clinic with severe pain and mild swelling surrounding his surgical site (Figure 3). He denied drainage from the incision, sensation of pressure, vision changes, pain with eye movement, or systemic symptoms such as subjective fever or chills. On exam, the patient was afebrile. He had mild swelling and blanching erythema surrounding the surgical site. Tenderness to palpation was noted. No warmth, fluctuance or crepitus was observed.

Although the patient's clinical exam was relatively unimpressive, his rapid symptom progression and severe pain were concerning for an aggressive streptococcal soft tissue infection requiring intravenous antibiotics. Labs and imaging were ordered. ENT was consulted should surgical intervention become necessary. The patient was transferred to the emergency department then admitted to internal medicine. Broad-spectrum intravenous antibiotics were started including linezolid for Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) coverage (the patient reported vancomycin allergy), ceftriaxone, and metronidazole. Laboratory studies revealed a mild leukocytosis (12,500 WBCs). Two blood cultures showed no growth. A CT maxillofacial without contrast (due to the patient's renal transplant) confirmed extensive right periorbital, cheek, and scalp tissue swelling suspicious for cellulitis. No drainable fluid collection, hematoma or abscess formation was noted.

On inpatient day two, the patient's symptoms improved. Ophthalmology, consulted due to concern for orbital cellulitis, determined that the patient more likely had periorbital cellulitis. ENT determined debridement was unnecessary. Infectious Disease evaluated the patient and suspected a streptococcal infection due to the rapidity of onset after Mohs surgery. As the responsible organism was likely skin-derived, antibiotics were narrowed to IV Linezolid alone for gram-positive and MRSA coverage. Prior to discharge, a small amount of thin, cloudy fluid was expressed from the suture line and sent for gram stain and cul-

Correspondence: Kami Lowery, BCM 903,
Baylor College of Medicine, 7200 Cambridge
St, Houston, TX 77030, USA
E-mail: kami.lowery20@gmail.com
Tel.: +1 832-472-9763

Key words: Streptococcus; cellulitis; Mohs surgery; infection.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interests.

Received for publication: 31 July 2020.

Accepted for publication: 12 August 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

Dermatology Reports 2020; 12:8819

doi:10.4081/dr.2020.8819

ture. Rare to few gram-positive cocci in pairs were seen and a moderate amount of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus Aureus* (MSSA) was isolated.

On the day of discharge, the patient noted significantly decreased surgical site pain and erythema. He was discharged to complete a ten-day course of oral Linezolid (Figure 4).

Discussion

This case illustrates a rare complication of Mohs micrographic surgery and the need for a high index of suspicion for non-purulent Group A β -hemolytic Streptococcal (GAS) cellulitis in early postoperative patients with acute pain and edema in the early postoperative period lacking the classic findings of purulent Surgical Site Infection (SSI).

SSIs are the most frequent complication of Mohs micrographic surgery. Though typically performed with a clean rather than sterile technique, studies have demonstrated low rates of SSI in patients undergoing Mohs surgery around 0.4%.¹ *S. aureus* is the most common cause of surgical site infection in approximately 20% of cases and many studies have examined the risk factors and preventative measures focusing on eradication of staphylococcus pre- and perioperatively.³⁻⁴ In contrast, GAS has been shown to be the causative pathogen in only approximately 1% of surgical site infection cases and has received minimal focus in the dermatologic literature.⁴ Other specialties such as plastic surgery have published more

frequently on the presentation and treatment of postoperative GAS infection.⁵⁻⁶

GAS cellulitis differs from classic staphylococcal cellulitis in clinical presen-

tation. While classic staphylococcal SSI presents with delayed pain, swelling, erythema, purulent exudate and systemic symptoms 4-8 days after surgery, GAS cel-

lulitis demonstrates rapidly progressive pain and swelling in the first few days following surgery but typically lacks exudate and the classic expanding erythema.⁵ The subtle clinical features of GAS cellulitis are easily missed. If treatment is delayed, GAS infections may evolve into necrotizing fasciitis with diffuse bullae, widespread skin necrosis, and sepsis with multiorgan failure.⁵

GAS cellulitis was suspected in our immunosuppressed patient based on the clinical presentation of severe surgical site pain and swelling within 48 hours of surgery. He was treated immediately and aggressively with intravenous antibiotics and consultation for wound debridement to contain the infection. In general, treatment of rapidly progressive GAS infections with concern for necrotizing fasciitis consists of IV antibiotics and early surgical intervention with or without hyperbaric oxygen to contain infections before widespread necrosis.⁵ Fortunately, our patient made a rapid recovery with reduction in surgical site pain and swelling during his hospital course.



Figure 1. Postoperative defect of the right temple immediately following Mohs surgery.



Figure 2. Surgical site immediately following complex linear closure.



Figure 3. Two days following Mohs surgery and reconstruction with diffuse and progressive swelling, erythema and surgical site pain. All clinically evident erythema was demarcated with a blue pen.



Figure 4. Day of discharge (four days postoperative) with decreased surgical site pain and erythema.

pain and swelling in the early postoperative period. Though an uncommon cause of postoperative infection, GAS infections present sooner, more aggressively and without the classic signs of purulent staphylococcal cellulitis and must be treated aggressively.

References

1. Alam M, Ibrahim O, Nodzenski M, et al. Adverse events associated with Mohs micrographic surgery: multicenter prospective cohort study of 20821 cases at 23 centers. *JAMA Dermatol* 2013;149:1378–85.
2. Rosengren H, Heal C, Smith S. An update on antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery. *Curr Derm Rep* 2012;1:55-63.
3. Saleh K, Schmidtchen A. Surgical site infections in dermatologic surgery: etiology, pathogenesis, and current preventative measures. *Dermatol Surg*. 2015;41:537-49.
4. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system. *Am J Infect Control* 1996;24:380-8.
5. Goldberg R, Li T. Postoperative infection with group A beta-hemolytic streptococcus after blepharoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002;134:908-10.
6. González Alana I, Marin de la Cruz D, Palao Doménech R, Barret Nerin J. Necrotizing fasciitis after liposuction. *Acta Chir Plast* 2007;49:99-102.

A rare case of Buschke–Löwenstein tumor in HPV-negative patient

Anfisa Lepekhova, Ekaterina Dunaeva, Natalia Teplyuk, Ekaterina Vertieva
Sechenov University, Department of Dermatology and Venereology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Buschke–Löwenstein tumor is known to manifest not only in sexually active people and adolescents exposed to violence or drugs, but also in people who do not have any predisposing factors or bad habits. Several studies have shown that in the majority of children with anogenital warts, HPV can be transmitted asexually by hetero-inoculation or through infected objects. To our knowledge, there are currently few reports on BLT in HPV-negative patients in the literature. In our case, the patient presented early, with multiple slow growing warts, no history of alcohol intake, drug use or smoking and no HPV infection, which makes this case unique and important.

Case Report

We describe a rare case of genital rash in a 21-year-old HPV-negative woman who first sought medical attention in December 2018. Verrucous lesions up to 0.5 cm in diameter first appeared 6 years ago (Figure 1a). They were treated with 1000 mg isoprinosine three times a day and glycyrrhizic acid spray with limited effect. The mass continued growing for one year. She had no history of homo – or heterosexual contact, alcohol intake, drug use or smoking.

Polymerase chain reaction and Pap smear didn't detect HPV infection.

The pathology report showed acanthosis, koilocytosis, papillomatosis and hyperkeratosis with the single lymphocytes in the thickness of the epidermis. In the papillary and reticular layer of the dermis the macrophage and lymphocyte infiltration with plasma cells and eosinophilic granulocytes was determined. There was no evidence of malignancy (Figure 1c). Histopathological examination revealed Buschke–Löwenstein tumour. Warty carcinoma (a variant of a well-differentiated SCC) was also excluded.

Magnetic resonance imaging did not find any infiltration into the deeper tissue

layers. The findings pointed to Buschke–Löwenstein Tumor (BLT; Figure 2).

Three injections of interferon- α 2c (1 MU every other day) and 5% imiquimod cream (three times a week) were prescribed. The lesions responded to therapy. However, in one month we observed recurrence that prompted surgical removal with radiotherapy. Following that, interferon- α 2b injections (3 MU 3 times weekly for 24 weeks) were prescribed (Figure 1b). For a year, the patient reported no recurrence of lesions.

Giant condyloma acuminata or Buschke–Löwenstein Tumor (BLT) is a rare presentation of the Human Papillomavirus (HPV) infection that is mainly seen in immunocompromised patients – people with vitamin deficiencies, infections of the genitourinary system, chronic diseases, HIV-positive people and patients after radiation therapy.¹

Genital lesions are mainly caused by HPV subtypes 6, 11, 16 and 18, but there are few articles on BLT in HPV-negative patients.^{2,3}

For example, in 2017 Rajeev Patel, *et al.* reported on a HPV-negative patient with active BLT growth.² In 2018, Osman Akdag, *et al.* also presented a rare case of BLT in an HPV- and HIV-negative patient.¹ There have also been other reports on HPV-negative patients with BLT. In 2017, Manish K. Gaur, *et al.* described a 16-year-old teenager without a history of sexual intercourse who tested negative for HIV,

Anfisa Lepekhova, Sechenov University, 4 Bolshaya Pirogovskaya Street, Building 1, Moscow, 119991, Russian Federation.
E-Mail: anfisa.lepekhova@yandex.ru,
Tel: +79 035433074.

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interests.

Key words: Buschke–Löwenstein tumor; HPV-negative patient.

Received for publication: 4 November 2019.

Accepted for publication: 17 July 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020

Licensee PAGEPress, Italy

Dermatology Reports 2020; 12:8372

doi:10.4081/dr.2020.8372

hepatitis C and B; but unfortunately, the authors did not indicate the presence or absence of HPV.⁴

BLT is known to manifest not only in sexually active people and adolescents exposed to violence or drugs, but also in people who do not have any predisposing factors or bad habits. Several studies have shown that in the majority of children with anogenital warts, HPV can be transmitted asexually by hetero-inoculation (*e.g.* from



Figure 1. (a) Verrucous lesions up to 0.5 cm in diameter. (b) Regression of the lesions after the treatment. (c) Histopathological findings (HE, 40x). Acanthosis, koilocytosis, papillomatosis, macrophage and lymphocyte infiltration with plasma cells and eosinophilic granulocytes in the dermis and no signs of dysplasia.

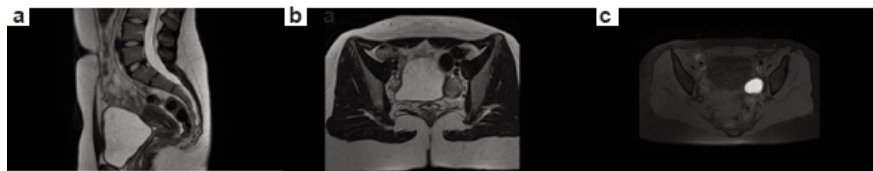


Figure 2. MRI of the pelvis did not show extensive infiltration of the mass. (a) Sagittal T2 – normal female pelvis. (b) Axial T2 – normal female pelvis. (c) Axial T1 – normal female pelvis.

the babysitter) or through infected objects.^{3,5}

In our case, the patient presented early, with multiple slow growing warts, no history of alcohol intake, drug use or smoking and no HPV infection, which makes this case unique and important.

To our knowledge, there are currently few reports on BLT in HPV-negative patients in the literature. In such cases, it is important to rely on clinical and histopathological data. Moreover, accurate history taking is critical for prompt identification of the causative factor.

References

1. Akdag O, Yildiran G. Malign Differentiation of a Large Buschke Loewenstein Tumor in Penis. *Surg J (N Y)*. 2018;4:e53-e4. doi: 10.1055/s-0038-1635571
2. Patel R, Kaloucava S. A case of penile Buschke-Lowenstein tumor in a developing country. *Clin Case Rep* 2017;5:257-9. doi: 10.1002/ccr3.805
3. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:306-16. doi: 10.1053/j.spid.2005.06.010
4. Gaur MK, Goel A, Gupta S. Perianal cauliflower. *ANZ J Surg* 2017;87:850. doi: 10.1111/ans.14152
5. Akpadjan F, Adégbidi H, Attinsounon CA, et al. A case of recurring giant condyloma of vulva in infant without sexual abuse successfully treated with electrocoagulation in Benin. *Pan Afr Med J* 2017;27:159. doi: 10.11604/pamj.2017.27.159.11998

A case of post-inflammatory warty dyskeratoma of the chest: Other dermoscopic features

Vito Ingordo,¹ Gerardo Ferrara,² Irene Ingordo,³ Giuseppe Argenziano⁴
¹Outpatients' Department of Dermatology, District n. 6, Local Health Centre Taranto, Taranto; ²Anatomic Pathology Unit, Hospital of Macerata, Macerata; ³Private practice, Milano; ⁴Dermatology Unit, University of Campania "L. Vanvitelli", Napoli, Italy

Abstract

Warty Dyskeratoma (WD) is a rare condition consisting in single or multiple papular or nodular lesions of the skin or of the oral mucosamucosa. Histologically, a cup-shaped epidermal invagination centred by a plug of epidermal hyperparakeratosis with suprabasal acantholysis and dyskeratosis is typically observed. A case of post-inflammatory WD, which was also observed by dermoscopy, is described. Dermoscopy showed an eight-shape whitish collarette surrounded by light brown pigmentation. A central white structureless area with an adjacent rosette were observed. Some small rust-coloured blood crusts were also observed in the centre of the lesion; no prominent vascular pattern was detected. The etiopathogenesis of this benign neoplasm could be multifactorial. Dermoscopy of WD is not specific but may help to ruling out other skin tumors.

Introduction

After the seminal description by Helwig in 1954 as "isolated Darier's disease",¹ Warty Dyskeratoma (WD) was described as a distinctive clinic-pathological entity by Szymanski in 1957.² Shortly after, Graham and Helwig³ proposed the name "isolated dyskeratosis follicularis", because their cases exhibited a pattern of dyskeratosis and acantholysis similar to that described in Darier's disease. Ackerman⁴ suggested that WD should be included within the spectrum of dermatoses with Focal Acantholytic Dyskeratosis (FAD): he proposed that the term WD should be restricted to lesions clinically presenting as a single nodule, whereas papular lesions should be best labelled as "papular form of FAD". To date, however, the term WD is commonly used for both papular and nodular lesions.^{5,6}

Case Report

A small erythematopapular lesion superficially eroded occurred on the hairy region of the chest in a 53-year-old Caucasian man. He was on the whole in good health; he was affected by a mild hypertension which was under control with an ACE-inhibitor drug. No other skin lesions were observed. No history of Darier's disease was reported. After a one-week topical corticosteroid-antibiotic therapy, the lesion appeared as a skin-coloured and umbilicated papule with a central keratotic plug (Figure 1A). Dermoscopy (performed with Molemax II, Derma Medical Systems, Vienna, Austria) revealed an eight-shape whitish collarette surrounded by light brown pigmentation. A central white structureless area with an adjacent rosette were observed. Some small rust-coloured blood crusts were also observed in the centre of the lesion; no prominent vascular pattern was detected (Figure 1B). Histology featured a cup-shaped epidermal invagination (Figure 1C) filled with a hyperkeratotic and parakeratotic plug, containing numerous grains and *corps ronds* (Figure 1D). The base of invagination consisted of hyperplastic epithelium with digitate projections (*villi*). Based on these microscopic features, a diagnosis of WD was made.

Discussion

Cutaneous WD is a rare condition;^{5,6} it appears in middle-aged patients as a cutaneous elevated nodule or cyst with a raised border and a somewhat umbilicated or pore-like centre. Most of the lesions are brown, but some are described as skin-coloured, yellow, red, black, tan, or grey.^{3,5,6} Usually a single lesion is observed,^{3,5-7} but cases with multiple lesions have been described.⁸⁻¹⁰ Head and neck are mainly affected.^{3,5-7} Trunk and limbs are interested in a minority of patients;^{3,5-7} a few cases of vulvar¹¹ and oral¹² WD are described.

Patients affected by cutaneous WD are usually middle-aged.^{3,5-7} In some case series the male sex was prevalent,^{3,7} in another series women were more affected than men,⁶ but according to other authors both sexes were interested in the same proportion.⁵ Mucosal WD seems instead more prevalent in middle-aged males.¹²

Kaddu *et al.*⁶ described three architectural patterns of cutaneous WD, namely, cup-shaped, cystic, and nodular. They hypothesized that nodular lesions may represent an early stage in the occurrence of

Correspondence: Vito Ingordo, Outpatients' Department of Dermatology, District n. 6, Local Health Centre Taranto, Taranto, 74121, Italy
 Tel.: +39-099-7793821
 E-mail: vito.ingordo@gmail.com

Key words: Warty dyskeratoma, dermoscopy; dermatoscopy; etiopathogenesis; histopathology.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interests.

Received for publication: 12 July 2020.
 Accepted for publication: 20 July 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
 Licensee PAGEPress, Italy
 Dermatology Reports 2020; 12:8791
 doi:10.4081/dr.2020.8791

WD, whereas cystic and cup-shaped lesions are relatively well-developed lesions. Most authors believe that cutaneous WD is derived from the hair follicle because of its closeness or clear-cut connection to pilosebaceous unit,^{3,5-7,9} thereby suggesting that "follicular dyskeratoma" might be a better term for this entity.⁶ A study performed with human keratin antibodies, specific for cortex and inner root sheet of normal human hair,⁸ and a survey carried out searching the expression of cytokeratins CK₁, CK₅, CK₁₀, CK₁₇, CK₁₉,⁵ confirmed this hypothesis. WD arising in regions devoid of follicular structures (oral mucosa¹² and nail bed^{13,14}) may represent examples of isolated FAD secondary to a local inflammation or a neoplastic proliferation.^{5,6,9,12} Therefore, Allon *et al.* suggested for oral lesions the term "isolated FAD" rather WD.¹²

The etiology of cutaneous WD is unknown. Ultraviolet light, autoimmunity, viral infections, and chemical carcinogens have been postulated to play a role.^{2,3,6,7,9,15} Szymanski² showed the presence of viral DNA and RNA in the epithelial cells lining the villi, but Kaddu *et al.*⁶ failed to find HPV-DNA in wide number of HPV in their case series. In oral WD, smoking seems to play the main etiologic role. In this instance, ill-fitting dentures, alcohol use, check biting, sniff use, extraction site, and immunosuppression were also suggested how etiologic factors.¹²

It was proposed that WD represents a sporadic localized error in epithelial maturation and cohesiveness.¹⁶ In this regard it is interesting to emphasize that Ackerman

classified solitary FAD in three forms: i) a clinically nonapparent type (histologically *incidental* lesions); ii) a papular type (focal acantholytic dyskeratoma) and iii) a nodular type (wartlike dyskeratoma).⁴ “Incidental FAD” has also been observed in many skin lesions (*i.e.* epithelial lesions, fibrohistiocytic lesions, inflammatory conditions, melanocytic neoplasms and miscellaneous lesions). The pathologic changes either occurred within the lesion or in the “clinically normal-appearing” epithelium immediately adjacent to the lesion¹⁵. Accordingly, as proposed by Griffiths *et al.*,⁸ the development of WD at various anatomical sites could be multifactorial. This hypothesis is in agreement with the post-inflammatory onset of our case.

Clinical differential diagnosis of cutaneous and mucosal WD includes basal cell carcinoma, epidermal cyst, seborrheic keratosis, actinic keratosis, squamous cell carcinoma, melanocytic nevus, keratoacanthoma, common wart, condyloma acuminatum, bowenoid papulosis, sebaceous hyperplasia, adnexal tumour, oral papilloma or fibroma.^{5,6,11,17}

Histological differential diagnosis must be made with Darier’s disease, Grover’s disease, acantholytic squamous cell carcinoma, keratoacanthoma, pemphigus vul-

garis, Hailey-Hailey disease, syringocystoadenoma papilliferum.^{3,6,7,11,17}

Noteworthy, the presence of histopathologically clear surgical margins virtually excludes the inflammatory dermatoses listed above.

Dermoscopy of WD has been performed in a limited number of cases (Appendix).¹⁶⁻²⁰ Papules of acantholytic dyskeratotic acanthoma, acantholytic dyskeratoses, and Grover’s disease display a central yellowish to brown star-like pattern overlying a pinkish homogeneous structure-less area.¹⁶ Syringocystoadenoma papilliferum reveals a polymorphous vascular pattern on a pinkish-white background.¹⁹ Papules of Darier’s disease show a centrally located yellowish/brownish area surrounded by a thin whitish halo.¹⁷ Dermoscopy of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma is characterized by keratin masses, white structures (white circles, white clods, and white structureless areas), and hairpin vessels.^{17,20} In viral wart, the most frequent dermoscopic findings are the mosaic pattern and the exophytic keratotic projection pattern (dotted, linear, or hairpin vessels, often surrounded by a whitish halo), often with microhemorrhages.²⁰

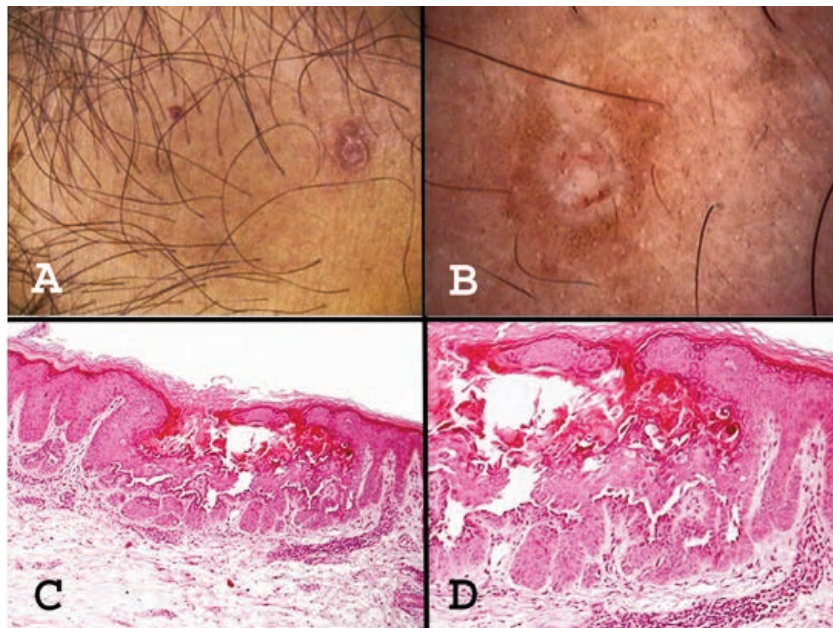


Figure 1. A) Clinical picture featuring a skin-coloured, umbilicated nodule with a central keratotic plug. B) Dermoscopy of WD, typified by an eight-shape whitish collarette surrounded by light brown pigmentation; a central white structureless area with an adjacent rosette; some small rust-coloured blood crusts at the centre of the lesion. C) Histopathologic picture disclosing a cup-shaped epidermal invagination filled with keratinous hyper-parakeratotic plug. D) A closer histologic view with numerous grains and corps ronds.

Conclusions

WD is a rare condition and its development could be multifactorial, including also a post-inflammatory pathogenesis.

According to patterns reported in Appendix, the dermoscopic features of WD are not specific;²⁰ however, dermoscopy may help rule out the above-mentioned conditions, thereby making WD a clinical diagnosis which can be raised by *exclusion*.

References

- Helwig EB. Proceedings of the 20th seminar on skin neoplasms and dermatoses, International Congress of Clinical Pathologists, 1954 Sept, Washington, DC, USA. Am Soc Clin Pathol 1955;53-6.
- Szymanski FJ. Warty dyskeratoma: a benign cutaneous tumor resembling Darier’s disease microscopically. Arch Dermatol 1957;75:567-72.
- Graham JH, Helwig EB. Isolated dyskeratosis follicularis. AMA Arch Derm 1958;77:377-89
- Ackerman AB. Focal acantholytic dyskeratosis. Arch Dermatol 1972;106:702-6.
- Diallo M, Cribier B, Scrivener Y. Warty dyskeratoma: infundibular histogenesis. Anatomoclinical study of 43 cases. Ann Dermatol Venereol 2007;134:633-6.
- Kaddu S, Dong H, Mayer G, et al. Warty dyskeratoma – “follicular dyskeratoma”: analysis of clinicopathologic features of a distinctive follicular adnexal neoplasm. J Am Acad Dermatol 2002;47:423-8.
- Tanay A, Mehregan AH. Warty dyskeratoma. Dermatologica 1969;138:155-64.
- Griffiths TW, Hashimoto K, Sharata HH, Ellis CN. Multiple warty dyskeratomas of the scalp. Clin Exp Dermatol 1997;22:189-91.
- Martorell-Calatayud A, Sanmartin-Jimenez O, Traves V, Guillen C. Numerous umbilicated papules on the trunk: multiple warty dyskeratoma. Am J Dermatopathol 2012;34:674-5.
- Ugras N, Adim SB, Kilicoglu M, Baskan EB. Multiple warty dyskeratomas: case report. Iran J Public Health 2014;43:1145-7.
- Tiangco Torres KM, Junkins-Hopkins JM. Cystic acantholytic dyskeratosis of the vulva: an unusual presentation of a follicular adnexal neoplasm. Indian Dermatol Online J 2016;7:272-4.
- Allon I, Buchner A. Warty dysker-

- atoma/focal acantholytic dyskeratosis-
an update on a rare oral lesion. *J Oral
Pathol Med* 2012;41:261-7.
13. Baran R, Perrin C. Focal subungual
wartlike dyskeratoma. *Dermatol*
1997;195:278-80.
 14. Vargas-Laguna E, Imbernón-Moya,
Aguillar-Martinez A, Burgos F. An
unusual location of subungual wartlike
dyskeratoma: a case report and review
of the literature. *Case Rep Dermatol
Med* 2017;2017:3613109. doi:
10.1155/2017/3613109.
 15. DiMaio DJ, Cohen PR. Incidental focal
acantholytic dyskeratosis. *J Am Acad
Dermatol* 1998;38:243-7.
 16. Salerni G, Alonso C, Calligaris M, et al.
Dermoscopy of multiple wartlike dysker-
atoma. *Dermatol Pract Concept*
2017;7:47-9.
 17. Nakagawa T, Umekage K, Komatsu S,
et al. Case of wartlike dyskeratoma with
unique dermoscopic features. *J
Dermatol* 2018;45:e74-5.
 18. Lencastre A, Campos S, Cabete J.
Warty dyskeratoma. *J Am Acad
Dermatol* 2016;75:e97-8.
 19. Isaka Y, Matsuda H, Ogita A, et al. Case
of wartlike dyskeratoma on the anterior
chest: the relationship between its der-
moscopic and histopathological find-
ings. *J Dermatol* 2018;45:e171-2.
 20. Di Brizzi EV, Russo T, Piccolo V, et al.
Warty dyskeratomas: clinical and der-
moscopic features. *Int J Dermatol*
2019;58:e229-31.

Successful treatment of progressive macular hypomelanosis

Nicholas Leonard,¹ Steven Krueger,¹ Mehdi Rashighi^{1,2}

¹University of Massachusetts Medical School, Department of Dermatology;
²Vitiligo Clinic and Research Center, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA

Abstract

Progressive Macular Hypomelanosis (PMH) is a common but often misdiagnosed disorder of acquired hypopigmentation. An adolescent female presented with irregular, hypopigmented patches ultimately diagnosed as PMH. Complete repigmentation was achieved with narrowband UVB phototherapy, benzoyl peroxide wash, and clindamycin lotion.

Case Report

An otherwise healthy 15-year-old Indian-American female presented with three years of progressive, patchy skin discoloration on the back and legs. The affected areas were asymptomatic and without scaling or redness. Prior treatment included triamcinolone 0.1% cream with no improvement. No other topical steroids or immunomodulating drugs were attempted previously. The patient's past medical history included asthma but no other atopic or allergic conditions. Physical examination showed ill-defined, irregular patches of hypopigmentation, mainly on the lower back and posterior thighs (Figure 1). No depigmented lesions or poliosis were present. Before being referred to our clinic, the patient underwent a skin biopsy on the left lateral lower back that was originally thought to be suggestive of post-inflammatory dyspigmentation. This biopsy demonstrated a normal epidermis and an upper dermis with mild vascular ectasia and a sparse mononuclear infiltrate, with occasional melanophages. A periodic acid-Schiff stain revealed no fungal elements. There were no atypical lymphocytes to suggest hypopigmented mycosis fungoides, and no granulomatous infiltrate to suggest leprosy, sarcoidosis, or fungal infection. Special stains revealed a normal number of epidermal melanocytes, helping to rule out vitiligo. The presence of basal layer pigment also

helped to rule out chemical leukoderma. Based on this combination of histological and clinical data, the patient was diagnosed with Progressive Macular Hypomelanosis (PMH). Treatment included the daily application of benzoyl peroxide wash and 1% clindamycin lotion, in addition to narrowband UVB (nbUVB) three times a week. After three months, the patient showed a nearly complete resolution (Figure 2).

Discussion

PMH is a common skin disorder that typically presents as asymptomatic, ill-defined, non-scaly, hypopigmented macules on the trunk and proximal extremities that often become confluent towards the midline.¹ Although classically absent, facial lesions have been reported in a recent case study of PMH.² This condition is most common in young females and those with darker skin tones.^{1,3} Although the exact etiology is unclear, it is hypothesized that the skin commensal, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), recently renamed *Cutibacterium acnes*, is directly involved in the pathogenesis of PMH potentially through the production of a currently unidentified factor that disrupts melanogenesis.⁴⁻⁶ Commonly associated with the pathogenesis of acne vulgaris, these bacteria reside in pilosebaceous ducts which helps to explain the typical distribution of PMH in skin regions with a higher density of sebaceous glands.⁶ Quantities of *P. acnes* have been shown to be elevated in lesional skin of patients with PMH through both culture and quantitative real-time PCR.⁵ PMH diagnosis continues to elude practitioners, and studies have yet to suggest a standard approach. A recent case study suggested that the use of Wood's lamp examination can aid diagnosis by revealing a specific follicular pattern of fluorescence, proportional to the concentration of *P. acnes*, that is not present in hypopigmented lesions caused by other etiologies.⁷ It is essential to differentiate this condition from other acquired hypopigmentation disorders such as sarcoidosis, leprosy, tinea versicolor, syphilis, hypopigmented mycosis fungoides, pityriasis alba, hypopigmented plaque parapsoriasis, and nutritional deficiencies in order to avoid a delay in treatment.

The literature on the ideal treatment of PMH has been nonconclusive to date. Initial treatment recommendations were based on a 14-week long trial that found a higher efficacy of benzoyl peroxide 5% hydrogel at night, clindamycin 1% lotion in the morning, and UVA phototherapy for 20 minutes

Correspondence: Mehdi Rashighi, Assistant Professor of Dermatology, Director, Connective Tissue Disease Clinic and Research Center; University of Massachusetts Medical School, Department of Dermatology; Vitiligo Clinic and Research Center, Worcester, 01545 MA, USA
E-mail: mehdi.rashighi@umassmed.edu
Tel.: +1 774-455-4759
Fax: 508-856-7883

Key words: Phototherapy, pigmentary disorders, topical therapy

Acknowledgements: The authors of this case report thank the staff at UMass Medical School who participated in this patient's care.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interests.

Received for publication: 19 February 2020.
Accepted for publication: 14 July 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Dermatology Reports 2020; 12:8509
doi:10.4081/dr.2020.8509

three times weekly compared with fluticasone 0.05% cream at night and UVA phototherapy for 20 minutes three times weekly.⁸ The use of nbUVB once or twice weekly for PMH was introduced in a study of 16 patients, where 56.2% of individuals showed more than 90% repigmentation, but with a 31% relapse rate.⁹ A retrospective analysis of 108 patients with PMH compared treatment with topical antimicrobials (clindamycin or benzoyl peroxide) to nbUVB twice weekly.¹⁰ In that study, 38% of patients treated with antimicrobials achieved resolution at an average of 8.5 months with no relapse, whereas 90% of patients treated with nbUVB achieved resolution at an average of only 2.5 months but had a 6% relapse rate. The authors hypothesized that nbUVB mainly serves to promote repigmentation but is less effective at long-term elimination of *C. acnes*. Therefore, a combination approach with topical antibiotics (daily application of benzoyl peroxide wash and 1% clindamycin lotion) and nbUVB phototherapy (three times weekly) was recommended. The only study comparing nbUVB alone to nbUVB with antimicrobials reported a lack of statistical power to suggest an efficacy difference.¹¹

In conclusion, our case of PMH treated successfully with phototherapy and topical antibiotics highlights how the absence of

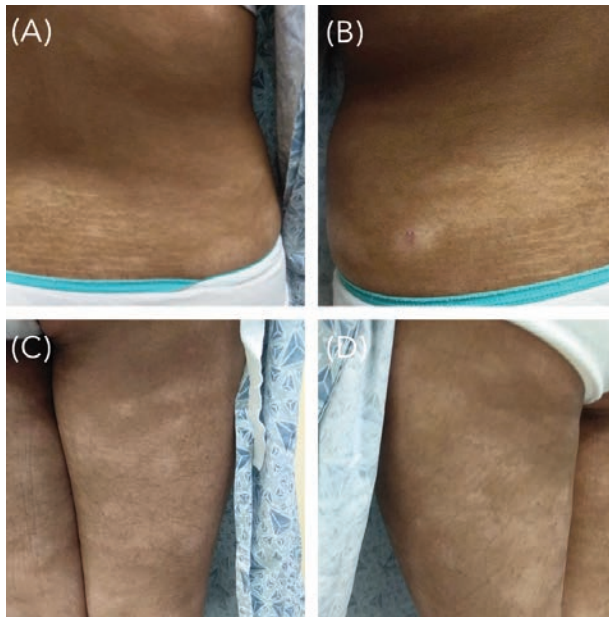


Figure 1. Pre-treatment clinical photographs showing ill-defined, irregular patches of hypopigmentation on the lower back (A, B), and back of legs (C, D).

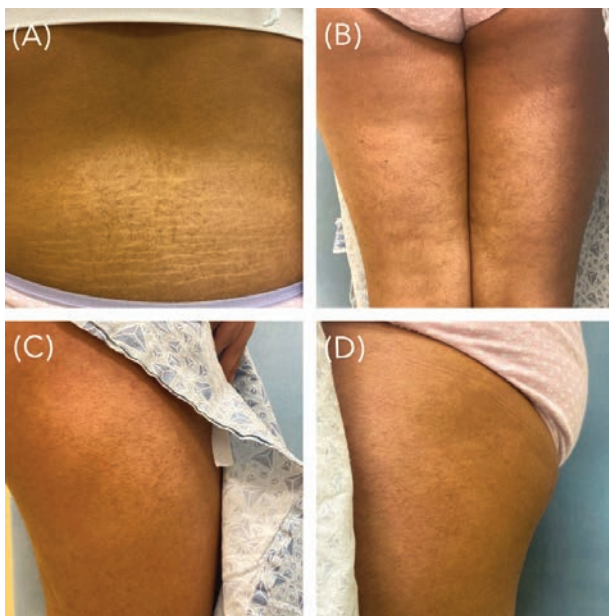


Figure 2. Post-treatment clinical photographs showing resolution of hypopigmented patches on the lower back (A), and the legs (B, C, D).

specific histological features can help to narrow down this elusive diagnosis. Furthermore, we report excellent results from a combination therapy that is hypothesized to be efficacious but has been poorly studied to date.

References

1. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:13–9. doi: 10.2165/00128071-200708010-00002
2. Wang K, Nassef Y, Sahu J, et al. Facial involvement in progressive macular

hypomelanosis. *Cutis* 2018;101:297–300. Available from: <https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/April-2018/CT101004297.PDF>

3. Shen LY, Kenner-Bell BM, Ricketts J, Kundu RV. Ethnic skin: kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2016;34:690–7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.07.003.
4. Petersen RLW, Scholz CFP, Jensen A, et al. Propionibacterium acnes phylogenetic type III is associated with progressive macular hypomelanosis. *Eur J Microbiol Immunol* 2017;7:37–45. doi: 10.1556/1886.2016.00040
5. de Morais Cavalcanti SM, de França ER, Magalhães M, et al. A quantitative analysis of Propionibacterium acnes in lesional and non-lesional skin of patients with progressive macular hypomelanosis by real-time polymerase chain reaction. *Braz J Microbiol* 2011;42:423–429. doi: 10.1590/S1517-83822011000200002
6. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. *F1000 Res* 2018;7:1953. doi: 10.12688/f1000research.15659.1
7. Pflederer RT, Wuennenberg JP, Foote C, et al. Use of woods lamp to diagnose progressive macular hypomelanosis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:e99–e100. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.004.
8. Relyveld GN, Kingswijk MM, Reitsma JB, et al. Benzoyl peroxide/clindamycin/uva is more effective than fluticasone/uva in progressive macular hypomelanosis: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:836–43. doi: 10.1016/j.jaad.2006.03.020.
9. Kim M-B, Kim G-W, Cho H-H, et al. Narrowband UVB treatment of progressive macular hypomelanosis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:598–605. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.01010. Thng SG, Long VH, Chuah S, Tan VD. Efficacy and relapse rates of different treatment modalities for progressive macular hypomelanosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:673–6. doi: 10.4103/0378-6323.182797.
11. Sim J, Lee D, Lee J, Kim Y. Comparison of the clinical efficacy of nbuvb and nbuvb with benzoyl peroxide/clindamycin in progressive macular hypomelanosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1318–1323. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.03980.x

Metastatic extramammary paget disease, a remarkable clinical case and a brief review of a rare disease

Leonor Fernandes,¹ Joana Graça,¹
 Leonor Vasconcelos de Matos,¹
 Rita Sampaio,² Mafalda Miranda
 Baleiras,¹ Filipa Ferreira,¹
 Marta Mesquita Pinto,¹
 Helena Miranda,¹ Ana Martins¹

¹Medical Oncology Department,
 Hospital São Francisco Xavier, Centro
 Hospitalar Lisboa Ocidental;

²Pathology Department, Centro
 Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa,
 Portugal

Abstract

Extramammary Paget Disease (EMPD) is an often-misdiagnosed rare disorder, whose cause remains unknown. Diagnosis is confirmed by skin biopsy. Primary treatment for EMPD is surgery. Recurrence is common in the first two years and prognosis is good if the disease is localized and there is no underlying associated cancer. Patients with invasive and metastatic EMPD are uncommon and exhibit a poor prognosis, even when there is good response to a first chemotherapy line. Multiple chemotherapeutic regimens, with varying levels of success, have been attempted, but standard of care is not established. The central nervous system seems to be a common metastatic site with better survival than visceral metastasis. We report a case of metastatic EMPD that addresses the difficulties associated with the treatment of this rare disease, that has no current guidelines.

Introduction

Extramammary Paget Disease (EMPD) is an often-misdiagnosed rare disorder, that affects apocrine gland-rich sites, such as the anogenital area and axillae, and is characterized by a slow-growing, cutaneous adenocarcinoma that manifests as a chronic eczema-like rash.¹⁻³ In western countries, women in the sixth decade of life seem to be the most commonly affected by EMPD, and vulvar Paget disease accounts for around 65% of EMPD.^{4,5}

EMPD closely mimics other common cutaneous disorders and is often subjected to different empirical treatments before performance of skin biopsy, that ultimately

gives the diagnosis.³ Presence of Paget cells, as well as typical Immunohistochemistry (IHC) staining, confirms EMPD.¹ The histological differential diagnosis is with Bowen disease, melanocytic lesions, or rarely metastatic epidermotropic carcinomas.⁴

The neoplastic cells are positive for mucin, EMA, CEA, and low molecular weight cytokeratins (CK7, CAM5.2). In vulvar origin cases GCDFP-15 and androgen receptors are positive, and if perianal origin, CK20 is positive. The negativity for melan A or high molecular weight cytokeratins should help to distinguish EMPD from Melanoma or Bowen disease respectively.^{3,4}

EMPD mostly presents as an intraepithelial carcinoma but invasive disease can be present in up to 25% cases with the potential to evolve to metastatic disease.⁷⁻¹¹ Early recurrence is common, in the first two years.³

There are no current guidelines for the primary treatment, or recurrence, of EMPD and Wide Local Excision (WLE) is accepted as the standard approach.^{12,13} Microscopic spread of disease with irregular borders or multi-focal lesions are common, making negative margins both difficult to obtain surgically and to ascertain pathologically. Although there are some conflicting findings in literature about the importance of negative margins, it seems that microsurgical techniques such as Mohs micrographic surgery show lower rates of recurrence and hence diminish the potential for invasive disease and distant metastasis.^{12,14}

There are some therapeutic approaches, other than surgery, reported in literature, particularly in cases where WLE is not feasible as in some recurrences or advanced disease. These approaches – chemotherapy, radiotherapy as well as other more experimental techniques (laser ablation, photodynamic therapy) –, have varying levels of success and no established efficacy.^{12,14-16}

Overall prognosis is good if the disease only affects the epidermal layer of skin, surgical margins remain free of disease and there is no underlying associated cancer. Several authors have shown that dermal invasion increases the risk of death by EMPD,⁴ and the metastatic potential of this disease has only recently been recognized. Ohara *et al.* proposed the first TNM staging system for EMPD in 2016, although this was based on a retrospective study and in a Japanese population only and thus is considered provisory and is not widely used.^{4,17} Some studies suggest the use of sentinel LN biopsy to evaluate the prognosis of invasive EMPD, but most of them are small, and included patients with intraepithelial and

Correspondence: Leonor Fernandes, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – Hospital São Francisco Xavier, Lisboa, Portugal
 Tel.: +35 1964553711
 E-mail: fernandes.leonor@gmail.com

Key Words: Extramammary Paget Disease; Vulvar disease; metastatic stage; brain metastasis.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interests.

Acknowledgments: We acknowledge the important contribution of the patients' willingness to collaborate through the conduction of her case. We acknowledge the contribution of Joana Tavares for her help in retrieving MRI images from this case. We acknowledge Francisca Costa for her help in reviewing language and content.

Received for publication: 13 August 2020.
 Accepted for publication: 20 September 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
 Licensee PAGEPress, Italy
 Dermatology Reports 2020; 12:8841
 doi:10.4081/dr.2020.8841

Lymph Node (LN) disease¹⁷⁻²⁰.

Patients with metastatic EMPD exhibit a poor prognosis, with a 20-fold increased risk of disease-specific death and a median Overall Survival (OS) of 1.5 years.²¹⁻²³ Due to its rarity, advanced disease is only reported in small series and thus evidence based-data on treatment approaches is lacking.

Multiple chemotherapeutic regimens for treatment of metastatic disease have been attempted, most commonly fluoropyrimidines based regimens (5-fluorouracil (5-FU) + cisplatin; 5-FU + epirubicin + carboplatin + vincristine + mitomycin C – FECOM; S1 monotherapy) or taxanes based regimens (docetaxel monotherapy; docetaxel + S-1; and cisplatin + epirubicin + paclitaxel – PET), each with varying levels of success. Taxanes therapy either combined or alone seems to be the best first-line agent, in particular, due to the easier use (regimens with 5-FU require continuous infusion for one-week and S1 therapy is not available in Europe).²¹ However, although in about half of the patients there is an initial response to treatment, they tend to evolve to disease progression.^{21,22}

Recent investigations into the pathogenesis of metastatic EMPD have identified potential therapeutic targets. It seems that

around 60% of EMPD have HER2 overexpression and thus some reports on the use of trastuzumab have yielded favorable responses.²² Proliferation and survival in EMPD seems to be related to activation and interaction of Paget cells with several signaling pathways as the RAS/RAF/MEK/ERK, the PI3K/AKT/mTOR, the RANKL/RANK and others. Furthermore, it seems also that a considerable percentage of EMPD patients are mismatch repair deficient which suggests that immunotherapy can also be a therapeutic option.²⁴

In the last years some authors have also suggested that the central nervous system is a common metastatic site and that it conceals better prognosis than visceral metastasis.¹¹ To address this issue, we report a clinical case which puts in evidence the clinical practice challenges faced by clinicians due to the rarity of this disease and the lack of diagnosis and management guidelines.

Case Report

A 64-year-old Caucasian woman was diagnosed with a vulvar EMPD in 2008. At another institution, she underwent a partial vulvectomy, distal urethrectomy and two more re-excisions due to recurrence in the following years. The patient did not attend appointments after 2018.

In June/2019, she was admitted to the emergency department after a seizure. The head Computed Tomography (CT) showed a left frontal lesion and a Magnetic Resonance Image (MRI) confirmed multiple brain lesions. A thoracic-abdominal-pelvic CT did not identify other lesions and she underwent excision of the largest symptomatic left frontal brain lesion in the same month. The histopathology report revealed metastasis of a poor differentiated carcinoma, with a solid pattern and marked cytological atypia and the IHC was positive for CK7, CK8/18, CKAE1/AE3, GATA3, TTF1 (focal) e GDCFP15 (focal), and negative for CK20, napsin A, RE, melan A, p40 e S100.

The patient was discussed at multidisciplinary meeting and referred to Oncology and Radioncology Departments. In July/2019, she had no neurological symptoms or other complaints and a Positron Emission Tomography (PET) scan suggested malignancy in periaortic and pelvic lymph nodes and a lesion at the anterior wall of the vagina. At this point it was assumed a recurrent vulvar stage IV EMPD with cerebral, LN and loco-regional metastasis and she was proposed for hippocam-

pal-sparing Whole-Brain Radiotherapy (WBRT) followed by systemic treatment with palliative intent.

She underwent WBRT in August/2019 (total dose of 27Gy/#9). Due to an urosepsis episode, she skipped the last session and the beginning of first line palliative chemotherapy had to be delayed. She started weekly Paclitaxel (TX) in September/2019, with good tolerance to treatment, reporting grade (G) 1b fatigue and oral mucositis. After 12 cycles, there was evidence of LN disease response, but dubious response at brain level, as the MRI showed contrast uptake in a right cortical parietal area and disappearance of the other brain lesions previously described (Figure 1). After 20 cycles, she had a complete response which is still maintained after 10 months of WBRT plus starting TX, with only associated G1 fatigue and diarrhea. A chemotherapy holiday was proposed, but due to good tolerance and her willingness, she is scheduled for maintaining this regimen.

Discussion

Metastatic EMPD is an aggressive disease, with poor outcomes, without prospective studies available and with no standard effective systemic treatment. Additionally, many of the patients with this disease are elderly, which adds complexity to therapeutic choices.¹⁴

Caucasian women seem to be the most affected by EMPD and vulva is the com-

monest anatomical site.⁴

Standard treatment for EMPD is surgery, with a broad local resection, although differing approaches exist, depending on which specialty performs the surgical procedure. Wide resection of the local disease before lymphatic spreading seems to be the best strategy to prevent tumor-related death.¹⁴ When WLE is not possible, adjuvant radiotherapy (RT) can be proposed, although there is no consensus about how to manage these cases. Tolia *et al.* contemplate adjuvant RT in similar cases,²⁵ but Yao *et al.* suggested that radiation could be deleterious in EMPD,²⁶ and it is not clear if this tendency could be related with radiation use in more advanced disease.

Surgical excision is the first approach in recurrent EMPD but is frequently mutilating. Recently there are new treatment approaches with good results in disease control, like imiquimod 5% cream and photodynamic therapies, but our patient was not subjected to these experimental approaches.¹³

Although several factors have been associated with recurrence in *in situ* disease, information on markers for disease progression in the metastatic setting remain scarce. Over one-third of patients with LN disease subsequently develop distant metastasis.¹⁷ Tumor thickness, lymphovascular invasion, number of LN metastases, vaginal EMPD, distant metastases, in particular visceral metastasis and older age seem all to be factors associated with poorer survival.^{4,26}

Due to the rarity of this disease and in particular of stage IV patients, there is no

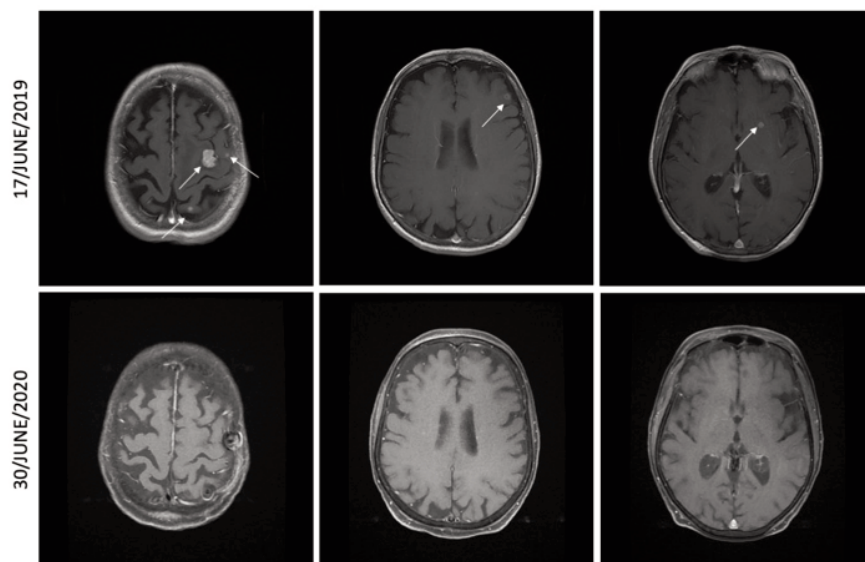


Figure 1. Evolution of MRI brain lesions from Case 2 the EMPD stage IV patient. Images from the line above are from brain MRI at diagnosis, and from the line below the latest, both sequences are T1 SE axial with gadolinium

standard approach.¹¹ Several mono or multi chemotherapeutic regimens have been used to treat metastatic EMPD; and despite initial response, few patients overcome tumor recurrence.²² Taxanes have been one of the most frequent drugs used in chemotherapy regimens for metastatic EMPD, in particularly docetaxel, with good results in terms of stabilization of the disease and favorable toxicity profile.^{21,27}

In this case WBRT and first line chemotherapy with paclitaxel succeed in achieving a complete response, which is rarely described in the literature, and the question now is whether this regimen should be maintained until progression or could be stopped and reintroduced after recurrence. In literature, first line chemotherapy seems to have good responses and brain metastasis have better prognosis than visceral disease, but OS at 5-years for stage IV EMPD is only 7%.^{17,22}

For now, at our department, it was decided to maintain the current treatment as long as patient response, tolerance and acceptance are sustained.

Conclusions

With this case, we pretend to highlight the challenges faced by clinicians in treating metastatic EMPD and add some insights to current knowledge on this rare entity.

Chemotherapeutic regimens are only moderately effective, but there is growing evidence that taxanes are currently the best first line option in metastatic EMPD, although no prospective trial exists.

Current knowledge about metastatic EMPD suggests that in the future there will be options to therapeutic targets, that we hope can improve clinical outcomes. We also expect that further knowledge will allow EMPD management to be made with more certainty, given the actual lack of evidence and still incomplete understanding of this disease, in particular in the metastatic setting.

References

- St Claire K, Hoover A, Ashack K, Khachemoune A. Extramammary Paget disease. *Dermatol Online J* 2019;25:1-12. Available from: https://escholarship.org/uc/item/7qg8g292#article_abstract
- Merritt BG, Degeys CA, Brodland DG. Extramammary Paget Disease. *Dermatol Clin* 2019;37:261-7. doi:10.1016/j.det.2019.02.002
- Zhao Y, Gong X, Li N, Zhu Q, Yu D, Jin X. Primary extramammary Paget's disease: a clinicopathological study of 28 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12:3426-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6949851/>
- Morris CR, Hurst EA. Extramammary Paget Disease: A Review of the Literature-Part I: History, Epidemiology, Pathogenesis, Presentation, Histopathology, and Diagnostic Work-up. *Dermatol Surg* 2020;46:151-8.
- Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol* 2015;90:219-31.
- Schmitt AR, Long BJ, Weaver AL, McGree ME, et al. Evidence-Based Screening Recommendations for Occult Cancers in the Setting of Newly Diagnosed Extramammary Paget Disease. *Mayo Clin Proc* 2018;93:877-83. doi:10.1016/j.mayocp.2018.02.024
- Jones ISC, Crandon A, Sanday K. Paget's disease of the vulva: Diagnosis and follow-up key to management; a retrospective study of 50 cases from Queensland. *Gynecol Oncol* 2011;122:42-4.
- Cai Y, Sheng W, Xiang L, Wu X, Yang H. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol* 2013;129:412-6.
- Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:24-7.
- Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bervers D, Deavers M, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000;77:183-9.
- Fusumae T, Fukuda K, Hirai I, Nakamura Y, et al. Outcomes in extramammary Paget's disease patients with brain metastasis: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020; S0190-9622:30966-X. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.094
- Long B, Schmitt AR, Weaver AL, McGree M, et al. A matter of margins: Surgical and pathologic risk factors for recurrence in extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2017;147:358-63. doi:10.1016/j.ygyno.2017.09.008
- Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6: CD009245. doi:10.1002/14651858.CD009245.pub3
- Simonds RM, Segal RJ, Sharma A. Extramammary Paget's disease: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2019;58:871-9.
- Cowan RA, Black DR, Hoang LN, Park KJ, et al. A pilot study of topical imiquimod therapy for the treatment of recurrent extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2016;142:139-43. doi:10.1016/j.ygyno.2016.04.028
- Kilts TP, Long B, Glasgow AE, Bakkum-Gamez JN, Habermann EB, Cliby WA. Invasive vulvar extramammary Paget's disease in the United States. *Gynecol Oncol*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.018>
- Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, et al. A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: Retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors. *J Dermatol Sci* 2016;83:234-9. doi:10.1016/j.jdermsci.2016.06.004
- Nakamura Y, Fujisawa Y, Ishikawa M, Nakamura Y, et al. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for extramammary Paget disease. *Br J Dermatol* 2012;167:954-6. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11017.x
- Hatta N, Morita R, Yamada M, Echigo T, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with extramammary Paget's disease. *Dermatologic Surg* 2004;30:1329-34. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30377.x.
- Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, Kadono T, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of invasive extramammary Paget's disease: Multi-center, retrospective study of 151 patients. *J Dermatol Sci* 2015;79:38-42.
- Yoshino K, Fujisawa Y, Kiyohara Y, Kadono T, et al. Usefulness of docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 2016;43:633-7.
- Fukuda K, Funakoshi T. Metastatic extramammary Paget's disease: Pathogenesis and novel therapeutic approach. *Front Oncol* 2018;8:1-8.
- Christensen S, Leffell D. Cancer of the Skin. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 1333.
- Kang Z, Xu F, Zhu Y, Fu P, et al. Genetic analysis of mismatch repair genes alterations in extramammary

- paget disease. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1517-25.
25. Tolia M, Tsoukalas N, Sofoudis C, Giaginis C, et al. Primary extramammary invasive Paget's vulvar disease: What is the standard, what are the challenges and what is the future for radiotherapy? *BMC Cancer* 2016;16:10-7. doi:10.1186/s12885-016-2622-5
26. Yao H, Xie M, Fu S, Guo J, et al. Survival analysis of patients with invasive extramammary Paget disease: Implications of anatomic sites. *BMC Cancer* 2018;18:1-9.
27. Nakamura Y, Tanese K, Hirai I, Fukuda K, et al. Weekly docetaxel monotherapy for metastatic extramammary Paget's disease: Retrospective single-institute analysis. *J Dermatol* 2020;47:418-22.

Case series of cutaneous Langerhans cell histiocytosis in Indonesian children; The clinicopathological spectrum

Irianiwati Widodo, Nita Sahara,
Ery Kus Dwianingsih,
Paranita Ferronika

Department of Anatomical Pathology,
Faculty of Medicine, Public Health and
Nursing, Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta, Indonesia.

Abstract

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by the clonal proliferation of Langerhans cells, which are immunoreactive to S-100 and CD-1a/CD207 (Langerin). Cutaneous involvement is the most common presentation of LCH in children. It is suggested that the patients with single-system LCH limited to the skin have a better prognosis than those with systemic involvement. Three histologic reactions of cutaneous LCH have been reported and are associated with the clinical types of LCH. These histological reactions include: proliferative, granulomatous, and xanthomatous. This study presents the clinicopathological features of ten cutaneous LCH cases collected from Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta Indonesia between 2014-2018. The ten cases showed various clinical features, in which some features mimic other diseases. The microscopic features of skin biopsies showed granulomatous reaction in 80% of cases and proliferative reaction in the other 20%. Five patients (50% of cases) who died had systemic manifestation of thrombocytopenia, anemia, icterus, hepatosplenomegaly, and revealed the granulomatous type from their skin biopsy specimens. The clinical recognition of LCH and subsequent histological reaction determination are important since some cases may develop multisystem disease and have a poor prognosis.

Introduction

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a disease characterized by the clonal proliferation of abnormal Langerhans cells in one or multiple organs.¹ Based on the extent and severity of the disease, LCH may clinically manifest in three different forms.² The first and the most common form is eosinophilic granuloma, a localized benign LCH which

is restricted to bone.³ The second form is Letterer-Siwe disease which has multiple organ involvement such as diabetes insipidus and osteolytic skull lesions.⁴ The third form is the Hand-Schuller-Christian disease, which is aggressive and leads to multisystem involvement.⁵ Although the exact cause of LCH is unclear, the somatic mutations in RAS-ERK pathways, especially involving the *BRAF-V600E* gene have been identified to have a role in the pathogenesis of this disease.^{6,7}

Langerhans cell histiocytosis can affect a wide age range including neonates, young children and adults. In children younger than two years of age, most LCH cases are presented with cutaneous involvement. This cutaneous presentation is referred to as cutaneous LCH, and is uncommon in adults. The incidence rate of LCH in children is approximately 2-9 cases in a million-general population per year.^{6,7} The number of affected males is slightly higher than females.

Cutaneous LCH has various clinical manifestations which may mimic other skin diseases. It may resemble seborrheic dermatitis which mostly occurs on the scalp and show erythematous papular rash or nodular ulcerative lesions. Cutaneous LCH may also show skin petechiae, erythematous vesicopustules with crusts, plaques and nodules. The similarities of cutaneous LCH with some other skin diseases may lead to misdiagnosis.⁷⁻⁹

Histological examination of cutaneous LCH may show atypical large cells with pale cytoplasm and reniform nucleus.¹⁰ Those atypical cells form dense dermal infiltrates and intraepidermal aggregates. Immunohistochemical staining of S-100 and CD1a or CD207 (Langerin) will show positive results in the atypical Langerhans cell.² Electron microscopic examination may show the presence of Birbeck granules.⁶

The histological reactions of cutaneous LCH are classified into three types: proliferative, granulomatous and xanthomatous.^{8,10,11} The proliferative type is characterized by extensive infiltrates of histiocytes close to or within the epidermis, which may result in ulceration and crusting. The granulomatous type shows the aggregates of histiocytes and clusters of eosinophils extending deep into the dermis. The xanthomatous type shows numerous foam cells along with histiocytes and eosinophils. The histological reaction type was suggested to be associated with the clinical type of LCH.¹⁰

The prognosis in LCH depends on the age of the patients, the extent of the disease and the presence of organ dysfunction. Most cutaneous LCH cases resolve sponta-

Correspondence: Irianiwati Widodo,
Department of Anatomical Pathology
Faculty of Medicine, Public Health and
Nursing, Universitas Gadjah Mada
Jl. Kesehatan Sekip Yogyakarta 55281,
Indonesia
Tel.: +62274 540460
E-mail: irianiwati@ugm.ac.id

Key words: cutaneous Langerhans cell histiocytosis; children; clinicopathological features.

Acknowledgement: We thank the staff of Klinik Bahasa, Universitas Gadjah Mada for editorial advice.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interests.

Presentation: The paper has been presented as a poster in Surgical Pathology Course, National University Health System, Singapore, 2 - 3 May 2019.

Received for publication: 5 July 2020
Accepted for publication: 23 September 2020.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy
Dermatology Reports 2020; 12:8777
doi:10.4081/dr.2020.8777

neously and have a good prognosis, while the LCH with multisystem involvement can be life-threatening. Children younger than two years of age with multisystem organ disease and organ dysfunction have a mortality risk of 50% or more.^{6,7} This study aimed to present the clinicopathological spectrum of ten Indonesian cutaneous LCH cases in children which show various clinical manifestations that mimic other diseases. The early recognition of clinical and histopathological features of LCH is a key role to determine proper management of patients and predict the prognosis.

Case Report

Formalin-fixed paraffin-embedded tissues of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) were collected from the Anatomical Pathology Laboratory, Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta from year 2014 to 2018. Hematoxylin and eosin sections, along with CD-1a and S100 immunostained slides were examined to confirm the diagnosis of LCH. Clinical information including age, gender, sites of disease were retrieved from the patients' medical records.

Clinicopathological features of the cases were qualitatively analyzed.

Twenty cases of LCH were collected and confirmed by S100 and CD1a immunostaining. Ten out of twenty (50%) cases collected were cutaneous LCH and involved children (Table 1). The mean age of cutaneous LCH patients was 24.4 months (range 4-48 months). The cutaneous LCH occurred more frequently in boys (60%) compared to girls (40%). The most common clinical manifestations found in the ten cases were diffuse erythematous maculopapular lesions (5 patients), followed by seborrheic dermatitis lesions (3 patients), tinea lesions (1 patient) and inflammatory papules with pustules and excoriation mimicking cutaneous miliary tuberculosis (1 patient). The lesions developed on the skin of the patients' scalp, face, chest, back, groin, inguinal, abdomen and extremities (Figure 1). Among the eight patients clinically diagnosed with cutaneous LCH, five of them had differential diagnosis of miliary cutaneous tuberculosis, papulonecrotic tuberculid, tinea capitis, seborrheic dermatitis and leukemia cutis. The main clinical diagnosis of the other three patients was seborrheic dermatitis. Multisystem involvement of liver and bone marrow was found in five patients, accompanied with hepatosplenomegaly, icterus, anemia, thrombocytopenia and multiple lymphadenopathy. All patients with this multi-system involvement were deceased.

Histopathological diagnosis was established based on morphologic features of hematoxylin and eosin staining as well as immunostaining results of S100 and CD1a. Among the ten cases of cutaneous LCH studied, the granulomatous reaction type was

found in eight cases (80%), while the proliferative type was found in the other two cases (20%). None of our LCH cases showed xanthomatous reaction. In the cases with granulomatous type, histiocytic aggregates along with eosinophil cells extended to the dermis

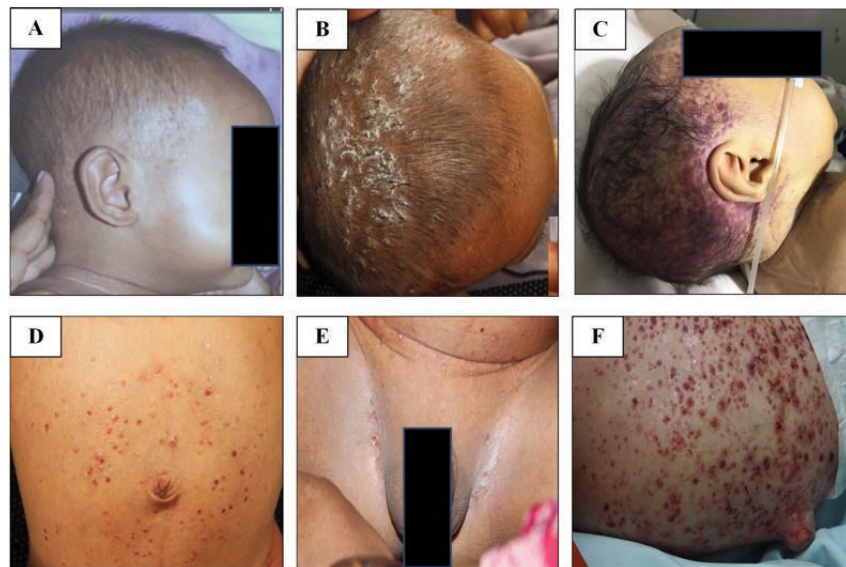


Figure 1. Various clinical manifestations of patients with cutaneous Langerhans cell histiocytosis. The scalp of different patients showing seborrheic dermatitis-like lesions, which are characterized by multiple perifollicular erythematous macules and patches (A), some with crusts (B) and hemorrhages (C). The abdomen showing multiple erythematous papules covered by crusts resembling cutaneous miliary tuberculosis (D). The groin showing erythematous papules with pustules and crusts resembling candidiasis (E). The abdomen showing erythematous macules and patches covered by crusts and hemorrhages (F).

Table 1. Clinical and pathological features of ten cases of cutaneous Langerhans cell histiocytosis.

No	Sex	Age at diagnosis (months)	Presenting symptoms	Histological reaction type	Organ involved besides skin	Status
1	M	15	Diffuse erythematous maculo-papular lesion and papulo-necrotic lesion	Granulomatous	Hepatosplenomegaly, bone marrow	Dead
2	M	42	Diffuse erythematous maculo-papular lesion	Granulomatous	Hepatosplenomegaly, multiple lymphadenopathy	Dead
3	M	24	Diffuse erythematous maculo-papular lesion	Granulomatous	Hepatosplenomegaly, bone marrow	Dead
4	F	48	Diffuse erythematous maculo-papular lesion	Granulomatous	Hepatosplenomegaly, multiple lymphadenopathy	Dead
5	M	18	Erythematous papules with scale and crust on the head	Proliferative	No	Alive
6	F	4	Extensive scaly erythematous patches on the scalp	Granulomatous	no	Alive
7	F	18	Erythematous papular lesion	Proliferative	no	Alive
8	M	24	Diffuse erythematous maculo-papular lesion	Granulomatous	Hepatosplenomegaly, bone marrow	Dead
9	M	27	Extensive scaly erythematous patches on the scalp	Granulomatous	Hepatomegaly	Loss of follow up
10	F	24	Inflammatory papules with pustule and excoriation	Granulomatous	No	Loss of follow up

(Figure 2). Meanwhile, in those with the proliferative type, histiocytic proliferation involved the epidermis and formed ulcerations and crusts there (Figure 3).

Discussion

Cutaneous LCH occurs in around 33% of all LCH cases in which crusts, scaly papules or papulovesicles are its common presentations.¹² The variability in skin presentations of LCH contributes to the frequent delay in accurate diagnosis.¹³ A number of cutaneous LCH cases in this study were previously misdiagnosed as seborrheic dermatitis, tinea lesion, cutaneous miliary tuberculosis and leukemia cutis. The cutaneous manifestation of extensive reddish scaly patches on the scalp was confused with the signs of seborrheic dermatitis. The erythematous papular rash was similar to tinea or candida lesions. The features of inflammatory papules with pustules and excoriation were thought to belong to cutaneous miliary tuberculosis. Similarly, papulonecrotic lesions were previously recognized as cutaneous leukemia.

The microscopic examinations of skin biopsies from the ten cutaneous LCH cases showed more granulomatous reaction type than the proliferative type. Our results differ from a previous study which found proliferative reaction type was more common than the granulomatous type.⁸ Granulomatous reaction type is usually present in single-system with a chronic focal or multifocal LCH.¹⁰ Meanwhile, the proliferative type is usually present with an acute disseminated multisystem LCH.¹⁴ However, this histopathological appearance cannot predict the clinical outcome of patients with LCH.¹⁵ In our case series more LCH cases with granulomatous type have multisystem involvement than the proliferative type (Table 1). The inconsistent results between our case series and previous reports^{10,14} regarding the relation between histopathological subtypes and clinical findings might highlight inadequacy of histopathological analysis alone to define patients' clinical outcome.

The number of organs involved and the presence of risk organ involvement are more essential to determine the prognosis of LCH than the histopathological subtypes.^{15,16} Of patients with cutaneous LCH, 87-93% have other organ involvement including bone, pituitary, liver, spleen, hematopoietic system, lungs, lymph nodes, and the central nervous system.¹² Among these organs, the involvement of liver, spleen, and bone marrow leads to a lower 5-

year overall survival rates of the patients, thus it is considered as high-risk LCH.¹⁶

In the present case series study, five out

of ten patients (50%) were considered as high-risk LCH, which involved the skin, liver, spleen, lymph nodes and bone mar-

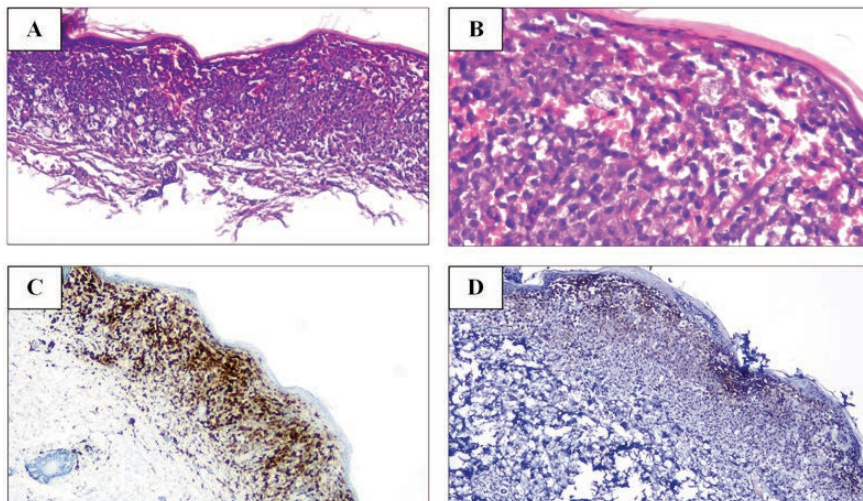


Figure 2. Histological pictures of granulomatous type cutaneous Langerhans cell histiocytosis. Skin biopsy from the chest was submitted to H&E staining. A. 100 x and B. 400x magnification views of epidermis and dermis showing histiocytic aggregates extending to dermis. The same paraffin block was submitted to immunohistochemistry for assessment of Langerhans cell expression marker. The 100x magnification views of S100 (C) and CD1a (D) immunostained slides showing positive staining of the proliferative histiocytes extending to the dermis.

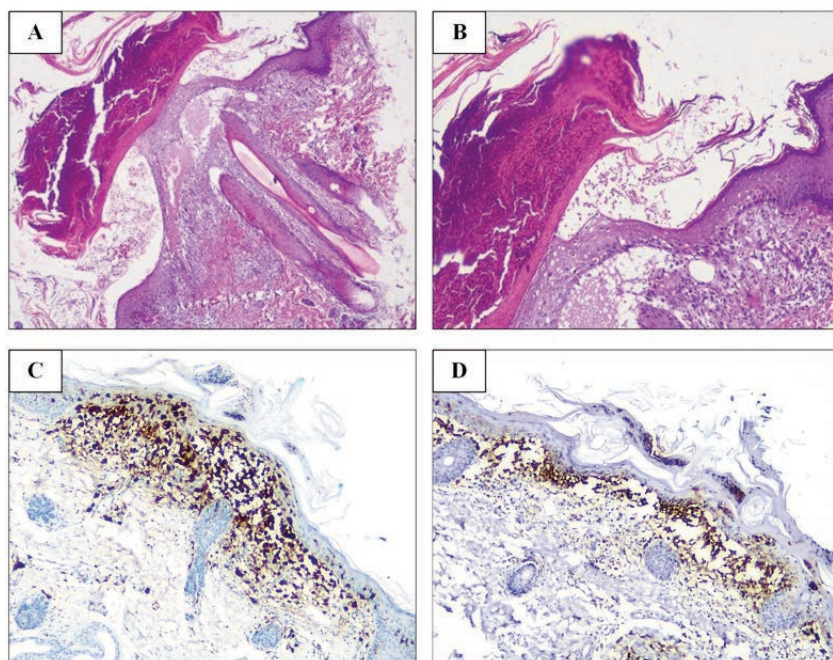


Figure 3. Histological pictures of proliferative type cutaneous Langerhans cell histiocytosis. Skin biopsy from the scalp was submitted to H&E staining. A. 40 x and B. 100x magnification views of epidermis and dermis showing histiocytic proliferation involving the epidermis forming ulceration and crusts. The same paraffin block was submitted to immunohistochemistry for assessment of Langerhans cell expression marker. The 100x magnification views of S100 (C) and CD1a (D) immunostained slides showing positive staining of proliferative histiocytic cells in the upper dermis and epidermis.

row. All those five patients were deceased. The severe form of LCH involving multiple organs can progress quickly and lead to 15% of therapeutic failure.¹⁷ Most LCH patients with organ involvement other than bone marrow, spleen and liver can be easily cured. The liver and spleen involvement may cause massive hepato-splenomegaly and liver dysfunction. This liver dysfunction causes hypoproteinemia which manifests in swelling of the extremities or abdomen, and also jaundice. LCH may also affect the lymph nodes, especially cervical, axillary, and inguinal lymph nodes.⁷ Bone marrow involvement clinically manifests as anemia, thrombocytopenia or leucopenia.⁶

The knowledge concerning the nature of LCH is still incomplete. Among reported LCH cases, somatic mutations are commonly found in *BRAF-V600E* (47.1%), *MAP2K1* (21.7%) and uncommonly found in *MAP3K1* or *ARAF*.¹⁸ The mutually exclusive mutations involving various genes in the RAS-ERK pathways suggest an over activation of ERK leading to high proliferation of neoplastic LCs. Cutaneous manifestation of LCH was found to be associated with *BRAF-V600E* mutation in 77.0% of children patients.¹⁹

Previous studies showed that the presence of circulating cells carrying *BRAF-V600E* mutation is associated with a high-risk LCH.^{7,18} The presence of circulating cells with *BRAF-V600* mutation was also associated with a two-fold increase in the risk of LCH recurrence.⁷ Hematopoietic cell progenitors with *BRAF-V600E* mutation were also identified in patients with high-risk LCH.²⁰ Unfortunately, BRAF mutation status was not examined in our LCH patients.

The stage of dendritic cells when the mutation occurs will determine the type of disease development.²⁰ Mutation which occurs when the dendritic cells are still in the stem cell stage may facilitate the migration of early precursor cells to the liver, spleen and bone marrow. Mutation of mature dendritic cells may promote the migration of LCs to various organs but not to the liver spleen and bone marrow. Among previously observed cases, more mature dendritic cells carrying mutations have been found migrating only to skin and bone.

Conclusions

This report emphasizes the importance of a comprehensive analysis of clinical findings, histological features and immunohistochemical results (S100 and CD-1a) to confirm the diagnosis of cutaneous LCH. Cutaneous LCH in children which shows multisystem involvement and a granulomatous reaction type tend to have a poor prognosis in this case series.

References

- Hussein MR. Skin-limited Langerhans' cell histiocytosis in children. *Cancer Invest* 2009;27:504-11.
- Querings K, Starz H, Balda BR. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol* 2006;86:39-43.
- Park SH, Park J, Hwang JH, et al. Eosinophilic granuloma of the skull: a retrospective analysis. *Pediatr Neurosurg* 2007;43:97-101.
- Lam S, Reddy GD, Mayer R, et al. Eosinophilic granuloma/Langerhans cell histiocytosis: pediatric neurosurgery update. *Surg Neurol Int* 2015;6:S435-9.
- Cassarino D, Dadras S. *Diagnostic Pathology, Neoplastic Dermatopathology* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
- Jeziarska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, et al. Langerhans cell histiocytosis in children - a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35:6-17.
- Simko SJ, Garmezy B, Abhyankar H, et al. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2014;165:990-6.
- Punia RS, Bagai M, Mohan H, Thami GP. Langerhans cell histiocytosis of skin: a clinicopathologic analysis of five cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:211-4.
- Utsav S, Geng S. Cutaneous langerhans cell histiocytosis: report of two cases.

Am J Case Rep 2011;12:154-8.

- Elder D, Elenitsas R, Rubin A, et al. *Atlas and synopsis of Lever's histopathology of the skin* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2013.
- Schmidt S, Eich G, Hanquinet S, et al. Extra-osseous involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Pediatr Radiol* 2004;34:313-21.
- Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:175-84.
- Stein SL, Paller AS, Haut PR, Mancini AJ. Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period: a retrospective case series. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:778-83.
- Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World J Pediatr* 2019;15:536-45.
- Patterson J. *Weedon's Skin Pathology* 4th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2016.
- Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: history, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1035-44.
- Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;126:26-35.
- Tran G, Huynh TN, Paller AS. Langerhans cell histiocytosis: a neoplastic disorder driven by Ras-ERK pathway mutations. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:579-90.e4.
- Heritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016;34:3023-30.
- Berres ML, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br J Haematol* 2015;169:3-13.



Soluzioni assicurative per i Soci ADOI

Siamo lieti di comunicarvi che Aon rimarrà il nostro broker di riferimento e che potremo beneficiare delle polizze di RC Professionale e Tutela legale **alle stesse condizioni in corso**.

È confermata la copertura per coloro che sono stati riassegnati ad altri reparti o funzioni nell'ambito dell'Emergenza Covid-19 per l'attività svolta al di fuori della specialità di dermatologia.

Polizza di Responsabilità Civile Professionale (con estensione alla colpa grave)

La polizza di Rc Professionale, con Generali, è rivolta a tutti gli iscritti ADOI: Specializzandi - Liberi professionisti – Dipendenti esclusivisti – Dipendenti con extramoenia – Studi dermatologici.

La polizza di RC Professionale prevede:

- Retroattività a 10 anni
- Ultrattività in caso di cessazione dell'attività: 10 anni
- Testo in linea con Legge Gelli 24/2017
- Copertura derivante da infezioni conseguenti alla attività medica
- Dermatologia estetica inclusa
- **Premi a partire da € 590,00**

Polizza Tutela Legale Penale

La polizza di Tutela Legale ROLAND è rivolta a tutti gli iscritti ADOI: Specializzandi - Liberi professionisti – Dipendenti esclusivisti – Dipendenti con extramoenia.

La polizza di Tutela Legale prevede:

- Copertura delle spese per la tutela in procedimenti penali e in quelli derivanti da illeciti amministrativi puniti con sanzione amministrativa pecuniaria
- Opera per la difesa in ambito penale e copre le spese di difesa in giudizio

Contatti

Per fare un preventivo, rinnovare o attivare le polizze registrati con il codice convenzione "ISPLADADOI" www.dermatologi.aon.it

Se desideri un confronto con i nostri consulenti Aon chiama il numero verde **800 186 038** o inviaci una mail al seguente indirizzo: adoi@aon.it

Cosa fare in caso di sinistro? Inviare la mail a denunce.rcmedica@aon.it; per ulteriori chiarimenti contattare il numero: **+39 02 87232368**

