

# dermatology reports

EDIZIONE ITALIANA

2021; volume 2, n. 3

INCLUDE

*Dermatology Reports*  
2021; volume 13, n. 2

Editor-in-Chief  
*Luigi Naldi*



ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI-VENEREOLOGI  
OSPEDALIERI ITALIANI e della SANITÀ PUBBLICA

[www.pagepress.org/journals/index.php/dr](http://www.pagepress.org/journals/index.php/dr)



## Dermatopia: il mondo della Dermatite Atopica a portata di mano.

Informazioni aggiornate, tutorial e strumenti interattivi, in un unico grande portale.

[www.dermatopia.it/hcp/dermatopia-login](http://www.dermatopia.it/hcp/dermatopia-login)

“Dermatopia” è un portale di che ti aiuta nella cura e nella gestione del paziente con dermatite atopica. Potrai trovare contenuti esclusivi, aggiornamenti scientifici e strumenti utili da condividere anche con i tuoi pazienti.



**DERMATITE ATOPICA:  
TUTTO SULLA  
PATOLOGIA**



**AGGIORNAMENTI  
SCIENTIFICI, EVENTI  
E SERVIZI UTILI**



**GLI STRUMENTI  
A SUPPORTO DEL  
PERCORSO TERAPEUTICO**



**INFORMAZIONE SERVIZI  
UTILI A CHI CONVIVE  
OGNI GIORNO CON LA DA**

AREA OPERATORE SANITARIO

AREA PAZIENTE

Iscriviti con 3 semplici click.

**01**

CLICCA SU REGISTRATI E COMPILA I CAMPI CON L'ASTERISCO

**02**

VERIFICA IL TUO INDIRIZZO DI POSTA TRAMITE IL LINK CHE RICEVERAI VIA MAIL

**03**

RICEVERAI EMAIL DI CONFERMA APPENA IL TUO ACCOUNT SARÀ ATTIVO

# 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, IMI e SIDCO.*

*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*



Marta Fusano  
*Milano*



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. 3

## Indice

### EDITORIALI

*Francesco Cusano* ..... 145

### NOTIZIE ADOI

..... 146

### IN MEMORIA

..... 149

### DERMATOPATOLOGIA

#### Quindici anni di riunioni melanomatose. Parte II

*Antonio Perasole* ..... 151

#### Corso ECM "Lesioni melanocitarie di difficile interpretazione"

*Cesare Massone* ..... 155

### MELANOMA

#### Il ruolo della prevenzione nei bambini e nei giovani italiani

*Ignazio Stanganelli, Luigi Naldi, Cesare Massone, Serena Magi, Lauro Bucchi* ..... 156

### PSORIASI

#### Il metotrexato nel percorso terapeutico dei pazienti con psoriasi: analisi dei dati della pratica clinica e confronto con le linee guida

*Valeria Corazza, Francesco Cusano, Ornella De Pità, Luigi Rossi, G. Giovanni Virno* ..... 160

### IDROSADENITE SUPPURATIVA

#### Idrosadenite suppurativa, una malattia complessa in attesa di soluzioni. Il punto di vista del dermatologo, dell'epidemiologo e dello psicologo

*Damiano Abeni, Luca Fania, Tonia Samela, Francesca Sampogna* ..... 166

### DERMATOLOGIA E COVID

#### Survey ADOI su prescrizione di farmaci biologici e vaccino anti COVID-19

*Riccardo Sirna, Luca Fania, Gaia Moretta, Francesca Sampogna* ..... 169

### DERMATITE ATOPICA

#### Strategie terapeutiche innovative nella dermatite atopica: verso una rivoluzione?

*Elena Pezzolo, Luigi Naldi* ..... 172

### SKIN FAILURE

#### Terminologia e criteri dermoscopic delle patologie non-tumorali (dermatologia generale): un nuovo "sistematico" inizio targato *International Dermoscopy Society*

*Enzo Errichetti* ..... 174

### DERMOSCOPIA

#### La "skin failure"

*Davide Melandri, Michela Venturi* ..... 175

### CASI CLINICI

#### Lesioni papulo-nodulari ricorrenti

*Marta Fusano, Pier Luca Bencini, Stefano Crippa, Carlo Francesco Tomasini* ..... 179

#### Sarcoidosi del cuoio capelluto: descrizione di un caso clinico

*Fabio Massimo Gavazzoni, Chiara Sabbadini, Carla Nobile* ..... 182

### QUIZ CLINICI

Quiz Clinico 1 - Dermatite eritemato-vescicolo-bollosa degli arti superiori ..... 184

Quiz Clinico 2 - Lesioni nodulari multiple del dorso del piede sinistro ..... 185

### GIOCHI

CruciDerma ..... 186

### SOLUZIONI

Soluzione Quiz Clinico 1 ..... 187

Soluzione Quiz Clinico 2 ..... 188

Soluzione CruciDerma ..... 189

## EDITORIALE

**Quel pasticciaccio brutto dell'Arnas di Palermo****...per un problema dermatologico occorre prima essere valutati dall'internista? ADOI prende posizione**

In un blog di pazienti reumatologici è capitato recentemente di leggere alcuni manifesti del progetto “Il filo di Dermatologia e Reumatologia”.

Da tale progetto ADOI aveva deciso di tenersi fuori avendo avuto sentore di possibili comportamenti poco chiari presso il Civico di Palermo, uno dei centri partecipanti, ma quanto riportato sui manifesti supera davvero i nostri peggiori timori: infatti, a differenza delle altre locandine che riportano: “Consulti gratuiti, in ambito dermatologico e reumatologico, per offrire ai pazienti ecc..”, in quella dell'evento siciliano si propongono “Visite specialistiche gratuite, in ambito dermatologico e reumatologico, dopo valutazione internistica, per offrire ecc..”.

Questa apparentemente trascurabile frase sottende in maniera inequivocabile una chiara confusione di ruoli, frutto di un atteggiamento gravemente irrispettoso della indipendenza intellettuale dei colleghi dermatologi e reumatologi afferenti alla medicina interna dell'Ospedale Civico di Palermo, e della conseguente qualità dell'assistenza assicurata ai pazienti.

A chi vengano affidati questi pazienti in un complesso sanitario che non prevede alcuna unità di dermatologia né tantomeno di reumatologia resta poco chiaro; che tali pazienti debbano essere poi sottoposti preventivamente a una valutazione internistica rappresenta un atteggiamento eticamente intollerabile nonché una violenza nei confronti dei pazienti stessi.

Per questi motivi, nella riunione del 26 ottobre u.s., il Consiglio Direttivo di ADOI ha deliberato all'unanimità di stigmatizzare ufficialmente quanto verificatosi, giudicando tali atteggiamenti lesivi della dignità professionale dell'intera classe rappresentata dagli specialisti delle due discipline e cieco ai reali bisogni dei pazienti bisognosi di cure dermatologiche e/o reumatologiche.

**ADOI come associazione e i singoli componenti del suo organigramma direttivo eviteranno qualsiasi modalità di sostegno o patrocinio nonché di partecipazione diretta o indiretta a qualsivoglia manifestazione o evento che veda la partecipazione a qualsiasi titolo dell'ARNAS Civico di Palermo e di suoi operatori, salvo non vengano indicati chiaramente ruoli e qualifiche dei medici partecipanti e che queste siano in linea con le attività mediche programmate. Il Consiglio Direttivo chiede altresì ai propri associati di far proprie tali raccomandazioni, che andranno estese ad analoghe situazioni laddove dovessero riscontrarsene in altre sedi.**

Una informativa di tale deliberazione sarà inviata alle altre società scientifiche di area dermatologica e reumatologica e alle associazioni pazienti, per opportuna conoscenza, in attesa che sulla vicenda venga fatta chiarezza, non escludendosi ulteriori più energici interventi nelle sedi opportune laddove se ne ravvisasse la necessità.

Francesco Cusano  
*Presidente ADOI*

## NOTIZIE ADOI

**Quando il coraggio premia: il 58° Congresso Nazionale ADOI**

Non sembra vero, ma alla fine ce l'abbiamo fatta!!!

Il cinquantottesimo Congresso Nazionale ADOI, il primo grande evento dermatologico in presenza dopo il *lockdown*, è andato davvero oltre le migliori previsioni.

Dal 15 al 18 settembre scorso, ospiti della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Catanzaro, più di 500 colleghi, suddivisi in due aule, sono finalmente tornati a dibattere di persona i principali temi della dermatologia a testimoniare il rinnovato desiderio di formazione, confronto e partecipazione da parte di tutti; un modo, anche, di ricompattare e far ripartire con energia e ottimismo la nostra disciplina, che, come e forse più delle altre, aveva accusato le conseguenze destabilizzanti della pandemia.

Ecco, la pandemia!

Un Congresso Nazionale in presenza è stata una ulteriore sfida, che si è aggiunta alla sfida di portare tale evento per la prima volta dopo 67 anni di vita della nostra Associazione in una realtà quale quella calabrese, restatane finora ai margini. Grazie anche e soprattutto alla tenacia di Giancarlo Valenti, presidente esecutivo del Congresso, nel perseguire senza la minima esitazione l'obiettivo, dimostrando con i fatti di meritare appieno la fiducia con cui il Consiglio Direttivo ha assecondato la sua candidatura. Il giusto livello di attenzione e impegno hanno garantito che la manifestazione si svolgesse in piena sicurezza e non venisse turbata da alcun incidente di percorso.

Tantissimi e di grande rilevanza gli argomenti trattati: dalla dermatite atopica, alla psoriasi, alle altre malattie croniche infiammatorie, alle malattie bollose acquisite, al melanoma, alla telemedicina, al COVID con le sue interazioni con la cute, all'utilità dei social e del web in generale. Viviamo un tempo in cui i cambiamenti si susseguono a ritmi serrati e ogni giorno ci pone una nuova sfida. ADOI non può sottrarsi a questa logica, che comunque richiede coraggio e intraprendenza. Una sfida è dare un indirizzo chiaro a questo appuntamento, identificando nella Dermatologia Clinica il principale campo di azione dell'ADOI, in cui esprimere appieno le proprie peculiarità e le proprie eccellenze. E, poi, cercare di coinvolgere e dialogare in vario modo con tutte le varie anime della dermatologia italiana, aprirsi a discipline e professioni più o meno confinanti ma non sempre "vicine", creare interessi coinvolgenti per i giovani dermatologi. E, ancora, creare e promuovere una struttura associativa moderna, accessibile, elastica, ben organizzata e autonoma, visibile al grande pubblico e in grado di dire la sua in ambito culturale ma anche politico e sociale. Siamo fieri di iniziare questo nuovo percorso dalla Calabria.

Sicuri che il percorso vivrà un nuovo ancora più appassionante appuntamento in Romagna il prossimo anno.

Arrivederci a tutti a Riccione nel 2022!



L'Auditorium dell'Università Magna Græcia di Catanzaro gremito al limite della capienza, nel rispetto delle normative anti-covid.



Da sinistra a destra: il Dott. Vincenzo Antonio Ciconte - Presidente dell'Ordine dei Medici di Catanzaro, il Prof. Giovanbattista De Sarro - Magnifico Rettore dell'Università Magna Græcia e il Dott. Giancarlo Valenti - Presidente esecutivo del Congresso.



Giovanna Malara, primario dermatologo dell'Ospedale di Reggio Calabria e co-presidente del Congresso (a destra) con Rosa Daniela Grembiale, reumatologa dell'Università di Catanzaro: un connubio per l'approccio multidisciplinare al paziente.



Manlio Converti, Presidente AMIGAY APS Associazione medici e personale sanitario LGBTI, durante la sua lettura: una presenza significativa di apertura verso nuove problematiche.

## NOTIZIE ADOI

**59° Congresso Nazionale 2022: appuntamento a Riccione**

Cari Colleghi e Cari Associati ADOI, sono iniziati i preparativi per il nostro 59° Congresso Nazionale che si svolgerà dal 26 al 29 ottobre 2022 al Palacongressi di Riccione (RN), in Romagna, una terra conosciuta per la sua lunga tradizione di ospitalità e di accoglienza.

Vi invito a partecipare e mi auguro che sarete numerosi e finalmente in presenza senza condizionamenti. Cercheremo di costruire un Congresso ricco di contenuti scientifici e culturali; avremo cura nei prossimi mesi di aggiornarvi sul nostro “work in progress” e “stay tuned”!!!

*Davide Melandri*



save  
the date

CONGRESSO  
ITALIANO DI  
DERMATOLOGIA  
CLINICA  
ADOI2022

Riccione, 26-29 ottobre 2022

Presidente  
Dott. Davide Melandri



## NOTIZIE ADOI

**Elezioni ADOI 2021: rinnovamento nel segno della continuita'**

Nell'ambito del Congresso Nazionale di Catanzaro si è svolta anche l'Assemblea elettorale di ADOI, eccezionalmente posticipata di un anno a causa della pandemia Covid-19. L'esito delle urne, in un clima di accordo generale e grande consapevolezza della delicatezza del momento storico, ha chiaramente espresso la volontà dell'Assemblea a procedere lungo la strada tracciata negli ultimi anni, ma con un'ottica fortemente proiettata verso il futuro e le nuove generazioni di dermatologi.

Confermato alla Presidenza Francesco Cusano, il nuovo Consiglio Direttivo, che rimarrà in carica fino al 31 dicembre 2023, sarà costituito dal vicepresidente Cesare Massone e dai consiglieri Leonardo Bianchi, Luca Fania, Giovanna Galdo, Paolo Iacovelli, Davide Melandri, Michele Pellegrino e Riccardo Sirna.

Il Consiglio Direttivo ha provveduto a nominare, inoltre, Maria Teresa Corradin quale tesoriere, Laura Miccio quale segretario e Filippo Larussa quale responsabile della qualità.

Eletti infine: Danilo Calderazzo (revisore), Vito Ingordo, Patrizia Martini e Vincenzo Schirripa (probiviri), e i delegati Regionali, di cui riportiamo l'elenco:

1. Regione Abruzzo: Maria ANDREASSI
2. Regione Basilicata: Federico RICCIUTI
3. Regione Calabria: Eugenio PROVENZANO.
4. Regione Campania: Luigi LIGRONE
5. Regione Emilia-Romagna: Michela TABANELLI
6. Regione Friuli-Venezia Giulia: Marina DRABENI
7. Regione Lazio: Francesca LUPI
8. Regione Liguria: Gian Maria VIGLIZZO
9. Regione Lombardia: Davide STRIPPOLI
10. Regione Marche: Giorgio MOZZICAFREDDO
11. Regione Molise: Concetto Paolo AGNUSDEI
12. Regione Piemonte: Massimo GATTONI
13. Regione Puglia: Michele GIULIANI
14. Regione Sardegna: Gioacchino PINNA
15. Regione Sicilia: Salvatore AMATO
16. Regione Toscana: Luca FECI
17. Regione Trentino-Alto Adige: Carla NOBILE
18. Regione Umbria: Pier Luigi BRUNI
19. Regione Valle D'Aosta: Maurizio NORAT
20. Regione Veneto: Alessandro GATTI



Cesare Massone (Vicepresidente neoletto) con Riccardo Sirna (Vicepresidente uscente).



Da sinistra: Nicola Arpaia (Consigliere uscente), Francesco Cusano (Presidente), Davide Melandri (Consigliere neoletto), Riccardo Sirna (Consigliere), Luca Fania (Consigliere neoletto), Leonardo Bianchi (Consigliere neoletto), insieme in un momento di relax, al termine dei lavori.



Giovanna Galdo, Leonardo Bianchi, Luca Fania (Consiglieri) e Laura Miccio (Segretario): il volto giovane dell'ADOI.



## IN MEMORIA

È un anno molto triste per la dermatologia italiana. Altri quattro nostri amici e validissimi colleghi ci hanno lasciato: il **Prof. Alberto Giannetti**, a lungo cattedratico della Clinica Dermatologica dell'Università di Modena dopo un tragico incidente automobilistico che lo ha coinvolto alcuni mesi fa ed il **Prof. Benvenuto Giannotti**, figura fondamentale della Dermatologia dell'Ateneo fiorentino. Più recentemente sono venuti a mancare il **Dr. Willy Pagani** di Rovigo ed **Prof. Alfredo Rebora** di Genova.

**Prof. Alberto Giannetti**

Con grande dolore ci ha lasciato il Prof Alberto Giannetti, una delle figure più rappresentative della dermatologia italiana. Il Mio Maestro, il nostro maestro, il quale ha aperto le porte per lo sviluppo e la crescita della dermatologia non solo in Italia ma anche a livello internazionale. Ho conosciuto il Prof. Alberto Giannetti nel 1986 proprio quando era arrivato a Modena e ho avuto l'onore e l'onere di essere tra i primi suoi specializzandi. Uomo straordinario dal punto di vista umano e professionale...con grande emozione mi sembra di rivivere i pomeriggi insieme a lui a sistemare i libri impolverati presso la biblioteca della clinica, le pause caffè dove confessavo i miei dubbi ed ascoltavo i suoi puntuali consigli e le divertenti battute. Le sue bellissime lezioni ed i *brain storming* clinico patologici ci permettevano di migliorare sempre di più e di crescere insieme. Il valore scientifico del Prof. Alberto Giannetti non ha bisogno certamente di un "lungo riassunto" della sua straordinaria carriera, che noi

**Alberto Giannetti**

tutti già conosciamo. Un ringraziamento speciale per tutto ciò che ci ha insegnato.

*Ignazio Stanganelli*

**Prof. Benvenuto Giannotti**

Non abbiamo fatto in tempo...a ringraziarlo per averci donato, con il suo stile sobrio ed elegante, stimoli, certezze, metodo di studio e passione per la ricerca!

È PLEONASTICO citare la produzione scientifica ed i ruoli ricoperti in Italia ed internazionali.

Non abbiamo fatto in tempo...ad imitarlo.

Tutti i dermatologi che abbiamo frequentato la Scuola di Firenze non potremo mai dimenticare le affascinanti lezioni del "Prof Welcome", la visita accademica in via della Pergola con il rito del caffè di Suor Marta.

Eravamo cinque specializzandi per anno di corso ed abbiamo acquisito il piacere di frequentarlo, e condiviso: un clima stimolante e formativo; successi collegiali.

Ha consentito e favorito contatti "Inter pares" con B.Ackerman-Robin Marks-Martin Mhim che annoverava tra i suoi amici personali.

Non abbiamo fatto in tempo...ad appropriarci delle sue raffinate intuizioni diagnostiche alle quali si approdava attraverso minimi dettagli e microscopici segni patognomonici. Ci ha fornito graduale autonomia nel gestire i fragili pazienti oncologici.

Ci ha fatto apprezzare la musica e la perfezione dello sparti-

**Benvenuto Giannotti**

to che richiama gli strati dell'epidermide.

Ha rispettato sempre le inclinazioni di ognuno dei suoi allievi.

Mai distante.

Mai autoritario.

Un personaggio autorevole.

Un maestro che ci mancherà come una persona cara.

Un gentiluomo di altri tempi.

*Maria Antonia Pata*

## IN MEMORIA

**Dr. Willy Pagani**

Nella notte del 7 settembre si è spento l'amico Willy Pagani. Difficile non avere impressa la sua figura, che si stagliava non tanto per la sua statura fisica, ma per la sua signorilità, il suo sorriso, la sua generosità, la sua correttezza, la sua disponibilità, il suo atteggiamento collaborativo.

La sua passione per la professione lo ha portato a dirigere non solo la struttura complessa di dermatologia, ma anche il dipartimento delle chirurgie specialistiche dell'ospedale di Rovigo, dove ha potuto formare generazioni di colleghi. È stato molto attivo in numerose attività di volontariato. Ha contribuito alla fondazione dell'Associazione Alzheimer Polesine, è stato membro del Cda della Fondazione Cariplo, ha ricoperto la carica di Governatore del Distretto Lions 108Ta3.

È stato uno degli iscritti alla SIDCO più attivo, saggio ed equilibrato e ha ricoperto la carica di presidente della società nel biennio 2006-2008.

**Willy Pagani**

Un Medico, un Dermochirurgo, una Persona che ha lasciato un segno profondo in chi ha avuto il privilegio di conoscerlo e frequentarlo.

*Vincenzo Schirripa*

**Prof. Alfredo Rebora**

La scomparsa del Prof. Alfredo Rebora (1935–2021)

Lunedì 6 settembre, dopo una lunga malattia, si spegneva nella sua casa di Genova il Prof. Alfredo Rebora, indiscusso Maestro di Dermatologia sia in Italia che all'Estero.

È stato il Direttore della Clinica Dermatologica dell'Università di Genova dal 1981 al 2004 e, successivamente al suo pensionamento, ha sempre continuato a lavorare in libera professione e a frequentare come relatore numerosi Congressi in Italia e all'Estero.

La sua ricerca scientifica ha spaziato su molti argomenti di Dermatologia con approfondimenti importanti e nuovi su:

lichen ed epatopatie

rosacea e helicobacter pilori

pitiriasi rosea di Gibert e infezione da HHV7

telogen effluvium

psoriasi "calda" e "fredda"

le mucinosi

La sua attività scientifica – ininterrotta nell'arco di 60 anni – ha prodotto 650 lavori, di cui 529 riportati su PubMed, numerosi Libri di testo e Capitoli di libri.

Il Prof. Rebora aveva senza dubbio un carattere schivo e non era facile conquistare la sua amicizia ma, una volta entrato nelle sue grazie, avevi al tuo fianco una persona che ti riusciva sempre a consigliare per il meglio e non solo sulla Dermatologia.

Ricordo con simpatia che, parecchi anni fa, in occasione di un Congresso organizzato a Sanremo, erano presenti anche numerosi Colleghi stranieri; Franco Rongioletti, entusiasta, gli chiese se fosse contento e, lui rispose così: "mi sembra

**Alfredo Rebora**

che questo Congresso sia un po' bombastico..." Nel Congresso dei Dermatologi Liguri del dicembre 2012 ho presentato la relazione dal titolo: "Chi è il Dermatologo Eccellente", che io avevo individuato appunto nel Professore...il suo apprezzamento fu molto contenuto. Quando andai a trovarlo, a fine agosto, nella Clinica Montallegro dove era ricoverato, siamo rimasti a parlare un paio d'ore e mi stupì la sua notevole lucidità e l'attaccamento al nostro Mondo Dermatologico.

*Giuseppe Emilio Cannata*

## Quindici anni di riunioni melanomatose. Parte II

Antonio Perasole

Consulente Anatomo Patologo, Lifebrain s.r.l. Limena, Padova, Italia

### La percezione secondo la Gestalt

La Gestaltpsychologie o psicologia della forma ha teorizzato che la totalità del percepito è caratterizzato dalla fusione più che dalla somma aritmetica dei singoli particolari che andranno a creare la forma (immagine) nella sua totalità. Infatti, per fare diagnosi di nevo o di cheratosi seborroica non serve contare i melanociti o i cheratinociti ma basta buttare solo un occhio e lasciare che nel nostro "mondo di sotto" le singole unità dell'immagine del vetrino siano elaborate ed accorpate per ottenere la forma finale che viene trasformata dalla nostra rete neurale in diagnosi definitiva. Il motto dei gestaltisti era "Il tutto è più della somma delle singole parti". Con un colpo d'occhio abbiamo sempre una prima percezione e una diagnosi pronta (diagnosi di pancia, *gut feeling*), poi il cervello lavora su somma o sottrazione di pattern percepiti dell'immagine in modo funzionale secondo regole precise, le regole della Gestalt.

Le leggi della percezione formulate dalla Gestalt decidono le sorti della nostra vita di patologi. Secondo la Gestalt riusciamo a vedere solo ciò che elaboriamo dopo averlo percepito e dotato di

significato. Il percorso verso il premio finale, la diagnosi, può essere facilissimo, facile oppure complesso e pieno di asperità fino ad essere a volte impossibile. Un'immagine ai nostri occhi può essere assolutamente priva di senso, come le parole scritte per la mente di un dislessico che può più facilmente riconoscere solo le lettere.

Tutti i patologi riconoscono delle singole immagini ed i loro colori, ma non è da tutti vedere la figura di insieme evocata dalla somma percettiva delle singole immagini e colori e comprenderne il significato diagnostico. Significato e significante quindi sono inscindibili e la costruzione mentale del rapporto tra l'immagine globale osservata ed il suo significato mentale sono mediati da un artefatto concettuale trasferibile come una forma di linguaggio.

Pensate ad Arcimboldo, il pittore e ritrattista milanese che nel 1500 utilizzò nei suoi dipinti una tecnica compositiva dei volti che solo quattro secoli dopo sarebbe stata individuata come fondamentale dai *vision psychologists* della Gestalt. Usava frutta e vegetali per costruire e caratterizzare i volti. Peccato che al povero Arcimboldo abbiano appiccicato addosso l'etichetta di pittore licenzioso e ridicolo!



Giuseppe Arcimboldo – Testa reversibile con canestro di frutta, 1591-1592 circa.

**Corrispondente:** Antonio Perasole, Lifebrain s.r.l. Limena, Padova, Italia.  
E-mail: [dermopath@gmail.com](mailto:dermopath@gmail.com)

Cominciai a leggere i lavori di Gaetano Kanizsa, triestino, psicologo fondatore e Direttore dell'Istituto di Psicologia di Trieste e di Paolo Bozzi, suo allievo.<sup>1,2</sup>

Artista e psicologo di estrazione gestaltiana, Kanizsa, il più famoso "percettologo" italiano, imparò da Cesare Musatti a Padova dove studiò la psicologia della percezione. Ha scritto numerosi trattati su percezione e Gestalt, sui meccanismi di articolazione figura-sfondo e studiato le illusioni cognitive. Nessun mentore in laboratorio ci ha mai spiegato come estrarre patterns diagnostici significativi dai vetrini, come segmentare mentalmente il campo visivo, oppure come scotomizzare certi oggetti, percepirli tridimensionalmente e come dare un nome ad una figura nel suo insieme. Eppure, siamo riusciti ad acquisire certe abilità diagnostiche. Meraviglioso no?

## Il nuovo gruppo di lavoro

Affascinato dalle teorie della Gestalt ho cercato altri proseliti per allargare il gruppo. Roberto Ricci (Parma), Gerardo Ferrara (Benevento), Anna Maria Cesinaro (Modena), Elizabeth Picciotti (Napoli), poi sempre più persone. Tutti accomunati dallo stesso desiderio di discutere insieme al microscopio per imparare le tecniche di analisi e diagnosi. In questo modo decidemmo di creare un gruppo di studio che fosse aperto a chiunque fosse interessato a condividere e discutere casistica. Per ufficializzarne il senso formativo decisi di accreditarlo ECM. Sembrava che ce l'avessimo davvero fatta e che tutto potesse filare liscio e senza intoppi ma ben presto emersero tre criticità.

## Prima criticità: il livello di esperienza

Tra i partecipanti si notò subito una discrepanza tra patologi esperti, patologi di esperienza media ed esordienti. Decisi, pur non senza qualche difficoltà, di non dividere i gruppi e feci di tutto affinché si armonizzassero i componenti e si comprendesse la necessità di rendere prioritario trasferire l'esperienza tra le persone.

## Seconda criticità: il valore individuale degli esperti

Nel corso delle riunioni emerse un altro problema. Il valore del parere degli esperti rispetto al numero totale dei partecipanti. Se una lesione era giudicata maligna da 20 giovani osservatori e benigna da 5 esperti, quale sarebbe stato l'atteggiamento corretto da tenere ai fini del giudizio conclusivo? Era ovvio che il peso della competenza era davvero un problema se fosse stato sottostimato rispetto al numero dei partecipanti. Un parere esperto dominante però avrebbe messo in ombra la valutazione "meno esperta" ai fini dello studio della distribuzione modale. Significava che in contesti non superspecializzati, la diagnosi "meno esperta" sarebbe stata la più probabile conclusione diagnostica, cioè quella firmata dalla maggioranza in un caso di complessa interpretazione. Esposi il problema a Edi Defrancesco, economista presso l'Università di Padova, la quale mi consigliò per risolvere il problema della competenza, di introdurre un parametro valutativo individuale dei partecipanti indicativo della loro autorevolezza diagnostica. Il risultato finale della diagnosi, quindi, avrebbe tenuto conto di coefficienti caratterizzanti l'esperienza (abilità) diagnostica. In questo modo si sarebbero evitate valutazioni di 10 benignisti contro 10 malignisti

senza sapere in quale gruppo fossero presenti i più esperti. In questo modo il giudizio opposto di due gruppi sarebbe stato compensato dal "coefficiente di competenza" piuttosto che da una mera rappresentazione numerica delle diagnosi.

La proposta creò malumore, un grosso imbarazzo tra i partecipanti, fu ritenuta discriminativa e respinta da quasi tutti per ragioni di tipo etico. A nulla valsero i miei tentativi di spiegazione e ragionamento di fronte al rifiuto ostinato ed imbarazzato. Nessuno volle "pesare" la competenza degli altri e la propria reputazione diagnostica. Avevamo comunque individuato un parametro indiretto della complessità diagnostica e della conflittualità interpretativa dei parametri osservati in determinati contesti diagnostici.

## Terza criticità: il linguaggio comune

Si rese presto evidente che le sfumature interpretative spesso non erano facilmente traducibili in linguaggio parlato per la mancanza di un lessico adeguato. Non era tanto rilevante la capacità di definire con precisione una sfumatura di colore od una forma quanto di comunicare in modo comprensibile la percezione di quegli aspetti diagnostici. Spesso le persone si bloccavano nell'esposizione ed anche i più esperti, messi alle strette dalle domande, spesso perdevano la pazienza sbuffando un: "non lo so, ma per me è così". Insomma, mancava la capacità di codificare e comunicare in maniera discorsiva la conclusione diagnostica e i più preferivano lasciare l'elaborazione del concetto al motore inconscio.

## L'opsieme è la spiegazione di tutto

Jean Paul Curchia,<sup>3</sup> *vision scientist* del dipartimento di oftalmologia di Marsiglia ha elaborato il concetto di opsieme o unità di visione, come la più piccola unità visiva significante.

Le forme, i colori, l'orientamento degli elementi costituenti l'immagine, sono visti con acutezza massima in corrispondenza della fovea e con limiti sfumati nelle aree retiniche circostanti. Questo comporta la necessità di muovere con rapidità ed abilità gli occhi per acquisire con nitidezza i particolari perifericali. L'immagine significante globale per formarsi a livello mentale deve essere acquisita a step per giungere ad una sua identificazione pregnante. La velocità di acquisizione può essere anche molto diversa da persona a persona al punto che per alcuni può essere necessario essere alla guida del vetrino per sentirsi confidenti nell'osservazione di questi punti significanti.

Come le lettere che formano le parole hanno bisogno di essere riconosciute per evocare una consapevolezza fonologica (grafe-me), così, per Curchia, le immagini devono essere segmentate e riassemblate mentalmente per essere accoppiate con le proprie mappe mentali e riconosciute come entità diagnosticabili. Come in grammatica le parole devono essere poste in modo opportunamente regolare per esprimere concetti precisi, così gli opsiami devono essere ben percepiti per garantire una visione significativa e possono differire numericamente e topograficamente tra individui.

In questo modo l'elemento o gli elementi visivi fondamentali devono essere percepiti, estratti e presentati come unità significative alla mente perché trovino una mappa diagnostica abbinabile ad una precisa diagnosi. Chi ha un dubbio diagnostico potrebbe non aver percepito gli elementi visivi minimi complementari alla propria mappa diagnostica. Come esiste in ogni contesto una unità identificativa minima (foneme per una parola, grafeme per una

frase significativa), l'opsieme è stato proposto come la più piccola unità visiva significante capace di formare in modo indissolubile i componenti dell'immagine. I punti diagnostici su cui fondare la costruzione di una diagnosi o un pattern diagnostico possono essere unici, pochi e rapidamente acquisibili. Per altri patologi possono essere numerosi, vaghi e difficilmente acquisibili. Per altri ancora assolutamente invisibili.

mostrano il loro raggruppamento in tre principali classi diagnostiche (benigno, dubbio, maligno) con indicazione del numero degli osservatori. Sono valutati anche alcuni parametri di giudizio soggettivo del caso digitale (complessità interpretativa, necessità di colorazioni speciali o tecniche diagnostiche aggiuntive ed il grado di confidenza diagnostica). Nel caso di lesione spitzoide si valuta la classe di rischio seguendo i criteri aggregati sec. Urso.

## Il ruolo dello scanner digitale

Lo scanner ha permesso di digitalizzare i preparati istologici ed ha rappresentato un formidabile strumento per l'addestramento all'osservazione digitale. I casi proposti in discussione e calendarizzati per la successiva riunione giungono già digitalizzati oppure in forma di un vetrino che poi digitalizzo. Le immagini digitali, distribuite ai partecipanti del gruppo di studio, sono studiate a casa il mese prima della riunione ed i vetrini originali sono poi osservati in aula al microscopio anche con le colorazioni aggiuntive il giorno dell'evento. Le diagnosi fatte il mese prima in tele-patologia e poi al microscopio sono codificate, raccolte in un database ed elaborate in un report post-incontro che riassume in formato grafico l'esito della discussione per ogni singolo caso (Figura 1).

Per ciascun caso si valuta la distribuzione modale delle diagnosi formulate nei due ambienti di osservazione. Gli istogrammi

## Conclusioni

Ogni diagnosi è realizzata dal concorso di una serie di complessi eventi neurofisiologici e di elaborazione mentale che nel tempo di pochi millisecondi, da immagini sequenziali retiniche trasmesse alla corteccia visiva, porta ad una diagnosi con l'intervento di altre complesse e rapidissime attività mnesiche e corticali di elaborazione. Oggi mi stupisco di come abbiamo potuto costruire con pazienza una tale esperienza e fatto crescere un'abilità diagnostica senza avere mai effettuato un training mirato su tali meccanismi percettivi. Il talento oppure le difficoltà riscontrate da alcuni nella diagnostica ci indicano chiaramente l'esistenza di una innata predisposizione oppure di una specifica difficoltà nel riconoscimento ed elaborazione mentale di alcune forme significanti al pari di quanto avviene in altri ambiti per i disturbi dell'apprendimento (discalculia, disgrafia, dislessia).

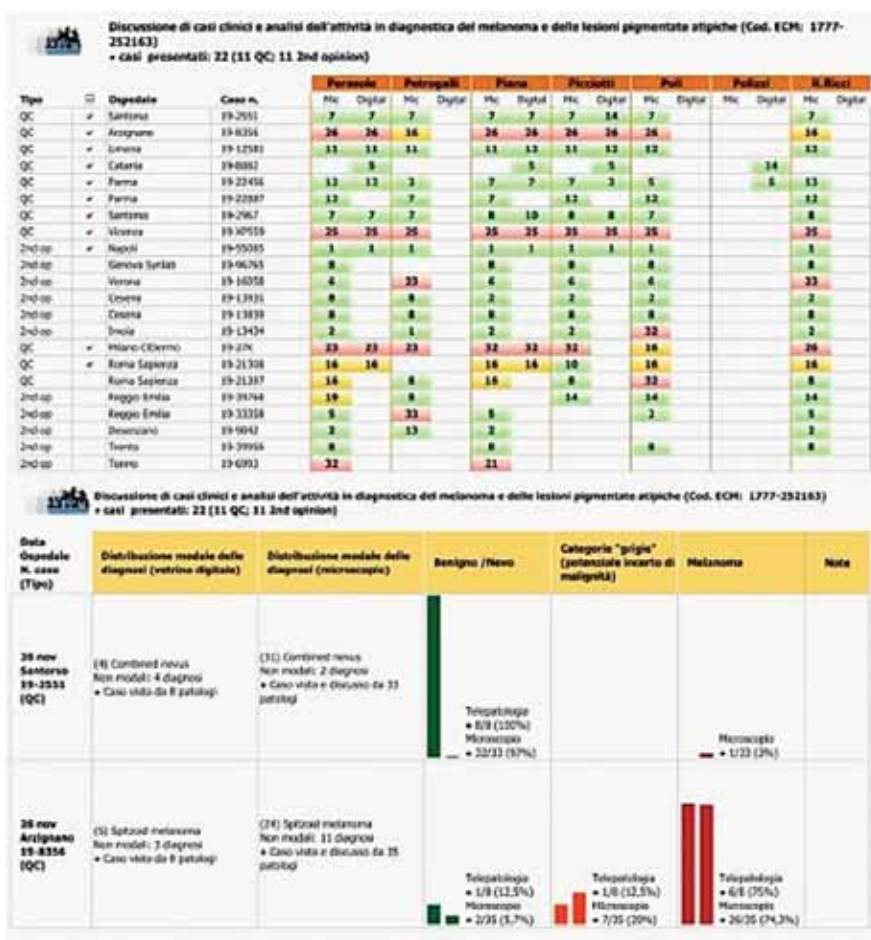


Figura 1. Distribuzione modale delle diagnosi raccolte in telepatologia ed al microscopio multiviva suddivise per categorie diagnostiche e prognostiche (benigno, dubbio, maligno).

C'è uno spazio enorme di intervento utile a migliorare tali abilità ed è venuto il momento per provare ad inserire programmi specifici di training con l'intervento di figure tecniche specializzate nello studio dei meccanismi della visione. Se il nostro lavoro fosse uno sport milionario, i fondi monetari a disposizione ci avrebbero permesso di seguire training mirati e saremmo "anni luce" avanti nella capacità diagnostica al microscopio.

Lo studio assiduo, la libertà di accesso a materiale diagnostico, la possibilità di scambiare informazioni e la parametrizzazione degli aspetti morfologici è quanto ci occorre per migliorare in modo continuo. Oggi si comincia a tradurre in linguaggio macchina basato su algoritmi, i parametri morfologici che noi usiamo per la diagnostica.

Le lesioni melanocitarie non rappresentano solo un capitolo della dermatopatologia, sono un mondo che ha bisogno di una profonda conoscenza di anatomia microscopica, fisiologia, genetica e clinica per un approccio formalmente corretto al loro studio. Tutto questo però non basta perché molto è dovuto al talento. Chi non lo ha innato può migliorarsi allenando le proprie abilità percettive e la capacità di modificare le mappe mentali con lo studio ed un continuo esercizio fatto di discussione e confronto.

Caro lettore, ti esorto a pensare che il futuro sarà caratterizzato dalla presenza di droidi che oggi stiamo già programmando con l'idea di renderli più bravi di noi. Siamo davvero consapevoli del pericolo che potrebbero rappresentare per la nostra sopravvivenza

di professionisti se non introducessimo nuovi percorsi formativi? Basterà solo la nostra testa a garantirci la sopravvivenza in un mondo dove la nostra possibilità di errore potrebbe essere statisticamente troppo elevata rispetto a quella di una macchina?

Fa sorridere questo finale alla Flash Gordon, ma ti assicuro che, da grande appassionato di fantascienza, non posso fare a meno di pensarci e preoccuparmi. Oggi impiego ancora il mio tempo a discutere al microscopio per ampliare le mie mappe mentali. Tra noi e le macchine alla lunga distanza vinceremo ancora noi, ma voi giovani dovrete essere molto più bravi di quanto noi lo siamo adesso perché la competizione sarà spietata. Io sarò a pescare trote. Potete scommetterci.

---

## Bibliografia

1. Kanizsa G. Grammatica del vedere. Saggi su percezione e Gestalt 1997 Il Mulino Editore
2. Bozzi P. Note sulla mia formazione, le mie esperienze scientifiche, le mie attuali posizioni (2003). Available from: <http://gestalttheory.net/it/bozzi03.html>
3. Courchia JP, Guigui S., Courchia B. The Unit of Vision: the concept of opsieme. 15th Generative Art Conference 2012. Available from: <https://www.generativeart.com/GA2012/jpcourchia.pdf>

## DERMATOPATOLOGIA

**Corso ECM “Lesioni melanocitarie di difficile interpretazione”**

Dal 29 settembre 2021 ADOI ospita sul suo sito ufficiale il corso ECM sulle lesioni melanocitarie complesse (<https://www.adoi.it/lesioni-melanocitarie-complesse/>)

Fondatore, mentore ed anima ne è Antonio Perasole che già dal 2005 organizzava presso la UOC di Anatomia Patologica dell’Ospedale di Vicenza periodici incontri collegiali in presenza tra patologi per condividere e discutere insieme preparati istologici di lesioni melanocitarie difficili.

Dal 2019 gli incontri iniziarono a svolgersi sempre in presenza in Clinica Dermatologica a Milano con l’aiuto di Raffaele Giannotti e vennero accreditati come corso ECM, ma l’avvento della pandemia con conseguenti i lock-down imposero la migrazione sulla piattaforma virtuale previa scannerizzazione digitale di tutti i vetrini dei casi ed uso del microscopio virtuale. Un meraviglioso esempio pratico di applicazione della telepatologia a scopo educativo.

Al fine di dare una struttura organizzativa solida al corso, creare un archivio digitale delle riunioni e promuovere una collaborazione sempre più stretta tra dermatologo ed anatomo-patologo, ADOI si è offerta di farsi carico degli aspetti gestionali del corso ed ha creato una pagina ad hoc sul proprio sito a cui possono accedere tutti i soci ADOI e i colleghi anatomo-patologi regolarmente iscritti.

Nel 2021 il corso prevedeva una serie di 10 incontri mensili pomeridiani all’anno, accreditati ECM, della durata di 3 ore. Nel 2022 saranno proseguiti gli incontri mensili, e 4 incontri saranno accreditati ECM da parte di ADOI, garantendo gli stessi crediti. In ciascun incontro sono discussi casi di lesioni melanocitarie insolite o di difficile interpretazione. I casi discussi e poi raccolti in questo spazio ADOI provengono dalle attività di clinica e di diagnostica istopatologica corrente svolte presso varie istituzioni.

Una mail invita gli iscritti al corso alla lettura dei casi progressivamente inseriti per il corso successivo e le diagnosi sono raccolte utilizzando un modulo Google appositamente predisposto. Tutti i casi sono poi rivisti e discussi collegialmente nel corso della riunione.

Alla fine dell’incontro i casi sono scaricati dal sito ADOI e posti in una repository esterna per poter essere nuovamente consultati, al bisogno, da ciascuno.

I casi più interessanti e completi di foto cliniche e dermoscopiche saranno pubblicati ogni mese su **Dermatology Reports**.

In questo numero di Dermatology Reports (ed. italiana) e nel precedente abbiamo pubblicato l’articolo di Antonio Perasole “Quindici anni di riunioni melanomatose”, diviso in due parti, che illustra nei dettagli la storia degli incontri.

A chiunque, patologo o dermatologo, voglia avvicinarsi a questo gruppo di studio, convinto che questa attività possa rappresentare una occasione concreta di crescita professionale ed offrirà il suo supporto va il nostro più sincero ringraziamento.

*Cesare Massone*

## MELANOMA

# Il ruolo della prevenzione nei bambini e nei giovani italiani

Ignazio Stanganelli,<sup>1,2</sup> Luigi Naldi,<sup>3</sup> Cesare Massone,<sup>4</sup> Serena Magi,<sup>1</sup> Lauro Bucchi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Skin Cancer Unit, IRCCS IRST Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori, Meldola;* <sup>2</sup>*Clinica Dermatologica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma;* <sup>3</sup>*UOC Dermatologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza;* <sup>4</sup>*SC Dermatologia, EO Galliera, Genova;* <sup>5</sup>*Unità di Epidemiologia e Registro Tumori Romagna, IRCCS IRST Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori, Meldola, Italia*

## Introduzione

Da oltre 50 anni l'incidenza del melanoma cutaneo (MC) è aumentata progressivamente nella maggior parte delle popolazioni caucasiche nel mondo, e circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessa le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania.<sup>1-9</sup> Per quanto riguarda l'Europa, l'aumento dell'incidenza è stato generalizzato nelle ultime decadi per ogni tipo di melanoma (in situ, invasivo, sottile e spesso).<sup>10</sup> In Italia, nella popolazione al di sotto dei 50 anni, è attualmente il secondo tumore più frequente nei maschi ed il terzo più frequente nelle donne.<sup>11</sup>

L'aumento dell'incidenza dei casi di melanoma è da attribuirsi a due fattori principali: 1) esposizione a radiazioni ultraviolette: esposizione solare intensa ed intermittente con scottature, dose cumulativa solare elevata, esposizione alle radiazioni ultraviolette artificiali (lampade abbronzanti), fotodanno attinico, e 2) aumento della pressione diagnostica con una maggiore attenzione alla patologia da parte della popolazione, dei medici di famiglia ed alla disponibilità di migliori strumenti diagnostici e centri specializzati. Tuttavia, il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è multifattoriale ed è influenzato da fattori genetici, fenotipici e ambientali. I fattori genetici e fenotipici più importanti sono il fototipo chiaro (I e II), la familiarità per melanoma e la presenza di numerosi nevi melanocitici.<sup>12,13</sup> Parallelamente all'aumento dell'incidenza, l'aumento della pressione diagnostica ha comportato un maggiore numero di diagnosi precoce con prognosi favorevole. Secondo i dati AIRTUM più recenti, la sopravvivenza netta da melanoma, cioè la sopravvivenza aggiustata per tutte le altre cause di morte, ha raggiunto l'87% (uomini e donne cumulati).<sup>11</sup> Il melanoma è tra le 5 neoplasie maligne a migliore prognosi in Italia.<sup>11</sup> La prevenzione primaria e la diagnosi precoce rappresentano i substrati fondamentali per un'azione di sanità pubblica efficace, efficiente in tutte le fasce di popolazione ed in particolare nei sottogruppi a rischio.

## Screening nella popolazione giovane

### Valore e significato dello screening

Gli screening oncologici rappresentano un'arma importante per

la prevenzione secondaria ovvero per la diagnosi precoce dei tumori o dei loro precursori. Per l'ampiezza di questi interventi complessi, la loro programmazione deve essere basata su ampie prove scientifiche che definiscono l'opportunità o meno di effettuare lo screening, di individuare il sottogruppo di popolazione che potrebbe trarre maggiore beneficio, di stabilire quale sia il miglior percorso diagnostico - terapeutico. Lo screening oncologico si rivolge a persone nella grande maggioranza sane e a maggior rischio per un determinato tumore, e utilizza tecniche diagnostiche con bassi livelli di rischio con l'obiettivo di cambiare l'andamento della malattia. Lo screening oncologico deve avere un costo sostenibile per la collettività ed essere efficace nella riduzione della mortalità, mentre non è utile se aumenta semplicemente il numero di tumori individuati. L'intero processo di screening necessita di monitoraggio formale: dalle modalità di esecuzione degli esami alla qualità delle diagnosi fino ai tempi di attesa per eseguire un intervento. In Italia, l'attività dei programmi di screening è sotto il monitoraggio dell'Osservatorio Nazionale Screening che opera per conto delle Regioni e del Ministero della Salute.

### Lo screening nella popolazione giovane

In Italia, la presenza di una elevata incidenza di melanoma tra tutti i tumori maligni nella popolazione al di sotto dei 50 anni potrebbe indicare la necessità di uno screening?

Una revisione sistematica della letteratura<sup>14</sup> ha concluso che, al momento, non ci sono prove sufficienti dell'efficacia dello screening per il melanoma negli adulti nei confronti dell'incidenza e della mortalità. Questa limitazione scoraggia lo screening dermatologico organizzato e attivo sia per la popolazione generale che in particolare nella popolazione giovane, a causa del basso rischio di malattia e delle probabilità di sopravvivere che, già oggi, sono ottime. Tra gli 11 e i 20 anni, nella popolazione caucasica ed anche in quella italiana, il melanoma è una malattia oncologica rara. In un recente studio epidemiologico,<sup>15</sup> promosso da IMI in collaborazione con AIRTUM, che ha esaminato l'incidenza della malattia in Italia dal 1994 al 2013, l'incidenza del melanoma sotto i 15 anni non è neppure rilevata per la bassa numerosità. Tra i 15 e i 19 anni, il tasso annuo è 1 nuovo caso per 100.000 abitanti per anno nei maschi e <2 nuovi casi per 100.000 nelle femmine. I tassi non superano 5 x 100.000 nella fascia 20-24. Tutti questi tassi si collocano al di sotto del limite che definisce una neoplasia rara. Realizzare un programma di screening attivo per una malattia

**Corrispondente:** Ignazio Stanganelli, Skin Cancer Unit, IRCCS IRST Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori, Via Maroncelli 40, Meldola (FC), Italia.  
E-mail: ignazio.stanganelli@irst.emr.it; ignazio.stanganelli@unipr.it



oncologica rara ha un razionale molto debole. Uno dei principi della Organizzazione Mondiale della Sanità per lo screening oncologico recita che i programmi attivi di screening devono avere una malattia-bersaglio che rappresenti un problema di sanità pubblica. Questo non è il caso quindi del melanoma negli adolescenti e nei giovani adulti.

Oltre a quella della bassa incidenza attuale, infatti, vi sono altre due controindicazioni. La prima è che la bassa incidenza attuale diminuirà ulteriormente. Nelle generazioni più recenti di italiane e italiani, quelli nati dalla metà degli anni '70 in poi, il rischio di melanoma ha cominciato a flettere dopo decenni di costante aumento. Bucchi *et al.*<sup>15</sup> hanno mostrato per primi questo evento, atteso da decenni. La scienza epidemiologica consente di prevedere che l'incidenza in quelle generazioni e in quelle successive diminuirà ancora e continuerà a farlo a lungo. Per inciso, questa evoluzione sarà accompagnata da un aumento dell'età media dei casi di melanoma "residui", perché il rischio nella popolazione anziana resterà alto fino a quando i giovani di oggi (a basso rischio) avranno sostituito gli anziani di oggi (ad alto rischio). La seconda controindicazione allo screening nella fascia d'età proposta è che, nella popolazione italiana fino a 45 anni, la sopravvivenza dei pazienti con melanoma è già ottima (91% e 95% a 5 anni per uomini e donne, rispettivamente).<sup>11</sup> La diagnosi precoce, quindi, dovrebbe migliorare una situazione che presenta solo un esiguo margine di miglioramento. Le valutazioni riportate sopra devono essere accompagnate da un chiarimento. È innegabile che, in passato, l'incidenza di melanoma nei giovani e nei giovani adulti è aumentata molto – relativamente ai bassissimi tassi precedenti – a causa delle nuove abitudini di esposizione alla radiazione solare che si sono diffuse approssimativamente dalla metà del secolo scorso. Questi erano certamente dei comportamenti "ad alto rischio". Ma l'eccesso di rischio di melanoma associato a questa esposizione "giovanile" si è manifestato in gran parte nel corso del tempo, quando quelle generazioni erano invecchiate. Ovvero, l'esposizione giovanile è stato il fattore di rischio primario dell'epidemia di melanoma nella popolazione di età medio-alta. Infine, deve essere notato che, se oggi il rischio di melanoma nelle generazioni più recenti sta diminuendo, questo significa che abbiamo già uno strumento preventivo efficace: le campagne educative sull'esposizione corretta al sole, cioè per la prevenzione primaria del melanoma, a cui i giovani d'oggi finalmente aderiscono.

## Prevenzione primaria

Il fattore ambientale più importante è dato dall'esposizione ai raggi UV, considerati a tutti gli effetti un carcinogeno completo di Gruppo 1.<sup>16</sup> Per valutare l'effetto sull'individuo dell'esposizione alla radiazione ultravioletta bisogna considerare il fototipo, la quantità di dose assorbita, il tipo di esposizione (intermittente o cronica), l'età dell'individuo (l'esposizione in età infantile e adolescenziale è associata ad un rischio maggiore), l'associazione della esposizione solare all'eritema solare (scottature) ed alle radiazioni ultraviolette artificiali.<sup>17,18</sup> Diversi studi hanno dimostrato che l'esposizione artificiale da lampade e/o lettini abbronzanti provoca un aumento significativo del rischio di melanoma nei soggetti che ne fanno uso, soprattutto se l'esposizione avviene prima dei 35 anni.<sup>11,19,20</sup> Uno studio effettuato negli Stati Uniti ha concluso che limitare l'abbronzatura indoor tra i minori di età inferiore ai 18 anni prevenga 61.839 casi di melanoma, 6.735 decessi per melanoma e risparmi 342,9 milioni di dollari in costi di trattamento nel corso della vita dei 61,2 milioni di giovani di età pari o inferiore a 14 anni negli Stati Uniti.<sup>21</sup> L'Italia è al primo posto tra i paesi

che si affacciano nel mediterraneo nella stima delle frazioni di melanoma attribuibili all'uso di lettini per i Paesi Europei.<sup>22,23</sup> Per questo motivo anche nella maggior parte degli Stati Europei, compresa l'Italia, sono presenti legislazioni che vietano o limitano l'utilizzo delle lampade abbronzanti.<sup>24</sup> Nello specifico nel 2011 l'Italia ha vietato l'uso di apparecchiature abbronzanti a minori, donne in gravidanza, persone con una storia personale di tumori della pelle e persone che non si abbronzano o che si scottano facilmente dopo esposizione al sole.<sup>25</sup>

Considerando l'esposizione alla radiazione ultravioletta naturale, si è calcolato che fino all'80% della dose cumulativa solare durante la vita viene assorbita prima dei 18/20 anni. Poiché l'esposizione alla radiazione UV è l'unica causa nota di tumori cutanei modificabile tramite l'attuazione di norme corrette, agire in questa fascia d'età è molto importante per minimizzare l'effetto coorte. Infatti, una adeguata prevenzione primaria può aiutare a diminuire nel futuro il numero di casi di melanoma e i successivi trattamenti. Studi australiani hanno stimato che il melanoma rappresenta il terzo tumore dopo quello al polmone e al colon-retto dove la prevenzione primaria permette di ottenere una marcata riduzione dei casi.<sup>26</sup> Risulta quindi fondamentale agire in età pediatrica ed adolescenziale per educare ad una corretta esposizione solare ed impostare una efficiente prevenzione primaria. Le raccomandazioni per la prevenzione primaria dei tumori cutanei dovrebbero enfatizzare l'importanza di evitare esposizioni prolungate al sole, le scottature e l'utilizzo corretto dei filtri solari, soprattutto per le popolazioni giovani e i soggetti con fenotipo a rischio per il melanoma.

## Campagne di prevenzione primaria nella popolazione giovane

Al pari di tante nazioni europee ed extra europee anche in Italia negli ultimi anni sono state attivate numerose campagne di prevenzione primaria rivolte alla popolazione, con particolare riferimento alle scuole primarie e secondarie (Tabella 1).<sup>27-36</sup> Tuttavia i dati della letteratura mostrano in maniera chiara che i migliori risultati si ottengono con progetti di educazione sanitaria effettuati durante la scuola primaria.<sup>37</sup> In Italia tra gli interventi più importanti, nel periodo 2001-2004, venne condotto un importante studio, SoleSi - SoleNo coordinato dal Centro Studi GISED, che coinvolse genitori, insegnanti e bambini di 122 scuole incontrando 11.230 alunni delle classi 2 e 3 delle scuole primarie in 47 città italiane.<sup>31</sup> Questa campagna era stata disegnata sia per scopi educativi che per ricerca epidemiologica. L'obiettivo generale era quello di promuovere abitudini di vita che potessero diminuire il rischio di cancro della pelle e del melanoma e di valutare mediante specifico questionario lo stile di vita "solare" dei bambini. Infatti, il questionario per la ricerca epidemiologica ha riguardato i settori della medicina sociale, dermatologia preventiva ed epidemiologia dei fattori di rischio del cancro della pelle. L'intervento non documentò un effetto sulla riduzione delle scottature solari. È tuttavia ipotizzabile che a distanza di oltre 10 anni la continua educazione dei soggetti adulti e dei più giovani, così come l'uso di nuove tecnologie di diffusione dell'informazione possano migliorare l'impatto di campagne educative mirate, soprattutto in fasce d'età in cui un intervento educativo può influenzare l'esposizione solare mantenendo effetti protratti nel tempo. Nel periodo 2015-2017 si è svolta una Campagna di sensibilizzazione promossa dall'IMI "Il Sole per Amico" rivolta ai bambini delle scuole elementari dove, oltre a valutare gli effetti di una campagna educativa a breve termine, si sono confrontati i dati con lo studio Sole Si Sole no di 15 anni prima con utilizzo della stessa survey.<sup>36</sup> La Campagna il "Sole per Amico" ha recluta-

Tabella 1. Confronto dati campagne di prevenzione primaria nelle scuole italiane.

| Autore (anno)                                   | Scuola Età                       | Setting                | N° ragazzi | Ti sei scottato spesso al sole | Esposizione intensa/ tra le 11.00 e le 16.00 | Uso di lettini artificiali | Applichi la crema solare regolarmente | Indossi maglietta     |
|---|----------------------------------|------------------------|------------|--------------------------------|--|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Monfrecola <i>et al.</i> (2000) <sup>27</sup>   | Superiori-università 16-22 anni  | Napoli                 | 764        | -                              | -  | 12,30%                     | >60%                                  | -                     |
| Manganoni <i>et al.</i> (2005) <sup>*28</sup>   | Elementari 8-9 anni              | Brescia Bergamo Trento | 1.945      | 14,60%<br>↓<br>10%             | 16,90%<br>↓<br>13,80%                        | 0,70%<br>↓<br>0,40%        | 93,10%<br>↓<br>94,50%                 | 77,60%<br>↓<br>75,80% |
| Stinco <i>et al.</i> (2005) <sup>29</sup>       | Elementari-medie 6-14 anni       | Udine                  | 310        | 24%                            | 10%  | -                          | 38%                                   | 20%                   |
| Balato <i>et al.</i> (2007) <sup>30</sup>       | Elementari 5-11 anni             | Campania               | 725        | 17,70%                         | 71,20%                                       | -                          | 19,80%                                | 23,50%                |
| Naldi <i>et al.</i> (2007) <sup>*31</sup>       | Elementari 7-9 anni              | 47 città italiane      | 11.230     | 13,80%<br>↓<br>13,10%          | 79%<br>↓<br>80,40%                           | -                          | 71,50%<br>↓<br>74,10%                 | 19,80%<br>↓<br>20,30% |
| De Giorgi <i>et al.</i> (2011) <sup>32</sup>    | Medie-superiori 11-16 anni       | Firenze                | 379        | -                              | -  | 4,50%                      | 50,40%                                | -                     |
| Fabbrocini <i>et al.</i> (2012) <sup>33</sup>   | Superiori 16-19 anni             | Napoli                 | 191        | -                              | -  | 40%                        | -                                     | -                     |
| Suppa <i>et al.</i> (2012) <sup>34</sup>        | Superiori 15-19 anni             | Abruzzo                | 1.204      | -                              | -  | -                          | 78,70%                                | -                     |
| Stanganelli <i>et al.</i> (2016) <sup>*35</sup> | Superiori-università 14-19> anni | Romagna RA-FO          | 3.098      | 41%                            | -  | 7%                         | 51%                                   | -                     |
| Stanganelli <i>et al.</i> (2020) <sup>*36</sup> | Elementari 6-9 anni              | 52 città italiane      | 12.188     | 9,40%<br>↓<br>10,30%           | 23,30%<br>↓<br>25%                           | -                          | 85,80%<br>↓<br>82,80%                 | 28,80%<br>↓<br>28,80% |

\*Con intervento educativo a breve termine.

to 12.188 alunni di 66 scuole in 52 città. Nonostante quasi un bambino su quattro (23,3%) subisca una esposizione intensa soprattutto al mare (87,7% del campione), la prevalenza delle scottature è calata del 4,4% negli ultimi 15 anni. Contemporaneamente è aumentato del 14,7% l'uso di creme solari (dal 71,1% all'85,8%) e dell'11,1% (dal 19,7% al 28,8%) l'uso della maglietta ogni volta che si sta al sole. Il cappello invece non viene considerato un mezzo di protezione tanto che è aumentato del 6,6% chi non lo usa mai (dal 20,9% al 26,5%). Complessivamente si è scottato il 9,4% dei bambini contro il 13,8% del precedente studio. Se da un lato cresce l'attenzione su come far prendere il sole ai propri figli, dall'altro quasi un genitore su due (44,7%) dichiara di far uso dei lettini abbronzanti, il 17,9% pensa siano utili per limitare il rischio di ustioni solari e purtroppo ben il 43,9% non sa dare una risposta in merito. Il 72,1% però sa che sono vietate ai minori. Non solo: anche se all'85,8% dei bambini viene messa regolarmente una crema con un elevato fattore protettivo, uno su quattro (25,5%) si scotta per la prima volta prima dei 6 anni di età. Numeri che indicano che c'è qualche cosa che ancora non va nel modo di esporre i bambini al sole e che secondo gli esperti, oltre ad essere ancora troppo elevati, sottolineano la necessità di proseguire con campagne di prevenzione mirate. Comparando i due studi italiani ad altri simili condotti in Europa e negli USA emerge che per aumentare la consapevolezza sulla corretta esposizione solare sono molto più efficaci un elevato numero di messaggi educativi a bassa intensità, ma continui e da più fonti come la scuola, lo sport o le associazioni ricreative. Le campagne di prevenzione primaria devono coinvolgere sia i bambini sia i genitori. È proprio grazie a queste strategie che, dopo essere aumentati per molti anni, i tassi del melanoma in Italia si sono stabilizzati tra i nati dopo il 1975 e, per le ultimissime generazioni, hanno cominciato a diminuire, seguendo l'analogo andamento registrato prima del 2000 nell'Europa del Nord. Lo stu-

dio di Bucchi *et al.* sui dati dell'AIRTUM<sup>15</sup> ha scattato una sorta di istantanea su questo momento, il momento nel quale l'epidemia di melanoma ha iniziato a finire. Le ultime generazioni sono quelle dei primi bambini che le madri hanno protetto con i filtri solari. Risultati simili sono stati osservati in USA<sup>38</sup> e in Australia.<sup>39</sup> Entrambi questi paesi finalizzano notevoli risorse economiche e sociali per i piani di prevenzione e di educazione solare.

## Conclusioni

Alla luce di queste osservazioni è importante mantenere una adeguata attenzione sulle campagne di prevenzione primaria. Tali campagne dovrebbero essere rivolte alla popolazione con l'utilizzo di tutti i canali di comunicazione possibili avvalendosi in particolare della rete internet e delle reti sociali telematiche, delle associazioni ricreative e sportive, ed all'interno del mondo della scuola con progetti di educazione alla salute dedicati dalle scuole elementari alle medie inferiori e superiori. Bisogna responsabilizzare i giovani in un'ottica di *peer-education* (educazione tra pari), stimolandone creatività, protagonismo ed autostima e dare visibilità ai lavori prodotti dai ragazzi nell'ambito dei laboratori creativi di educazione alla salute attraverso i canali tradizionali di informazione. Allo stesso modo per il sottogruppo degli adolescenti l'associazione del messaggio sulla prevenzione secondaria con la regola analitica dell'ABCDE e quella sinottica del "Brutto Anatroccolo" rimane un caposaldo razionale di completamento della campagna di educazione alla salute così come la visita dermatologica integrata con la dermoscopia nei soggetti ad alto rischio con la sindrome da nevo atipico, con nevo melanocitico congenito intermedio o largo e con lesioni melanocitarie in accrescimento.

## Bibliografia

1. Bulliard JL, Cox B, Semenciw R. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969-93. *Cancer Causes Control* 1999;10:407-16.
2. Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993. *Int J Epidemiol* 2000;29:416-23.
3. Stang A, Stang K, Stegmaier C, et al. Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:407-15.
4. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002;360:587-91.
5. Månsson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, et al. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976-1994. *Acta Oncol* 2002;41:138-46.
6. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, et al. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107:119-26.
7. Montella A, Gavin A, Middleton R, et al. Cutaneous melanoma mortality starting to change: a study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer* 2009;45:2360-6.
8. Holterhues C, de Vries E, Louwman MW, et al. Incidence and trends of cutaneous malignancies in The Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol* 2010;130:1807-12.
9. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010;49:665-72.
10. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018;92:108-18.
11. Ascierto PA, AIRTUM Working Group. Melanoma. In: Associazione Italiana di Oncologia Medica, Associazione Italiana Registri Tumori, ed. *I numeri del cancro in Italia: 2021*. Brescia: Intermedia Editore.
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59.
14. Johansson M, Brodersen J, Göttsche PC, Jørgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD012352.
15. Bucchi L, Mancini S, Crocetti E, et al. Mid-term trends and recent birth-cohort-dependent changes in incidence rates of cutaneous malignant melanoma in Italy. *Int J Cancer* 2021;148:835-44.
16. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-2.
17. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41:45-60.
18. Stanganelli I, Gandini S, Magi S, et al. Sunbed use among subjects at high risk of melanoma: an Italian survey after the ban. *Br J Dermatol* 2013;169:351-7.
19. Suppa M, Gandini S. Sunbeds and melanoma risk: time to close the debate. *Curr Opin Oncol* 2019;31:65-71.
20. Suppa M, Gandini S, Njimi H, et al. Association of sunbed use with skin cancer risk factors in Europe: an investigation within the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:76-88.
21. Guy GP Jr, Zhang Y, Ekwueme DU, et al. The potential impact of reducing indoor tanning on melanoma prevention and treatment costs in the United States: An economic analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:226-33.
22. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757.
23. Gandini S, Stanganelli I, Magi S, et al. Melanoma attributable to sunbed use and tan seeking behaviours: an Italian survey. *Eur J Dermatol* 2014;24:35-40.
24. Longo MI, Bulliard JL, Correia O, et al. Sunbed use legislation in Europe: assessment of current status. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:89-96.
25. Ministerial Decree of May 12, 2011 n. 110 published in the "Gazzetta Ufficiale" no. 163 of July 15, 2011
26. Wilson LF, Antonsson A, Green AC, et al. How many cancer cases and deaths are potentially preventable? Estimates for Australia in 2013. *Int J Cancer* 2018;142:691-701.
27. Monfrecola G, Fabbrocini G, Posteraro G, Pini D. What do young people think about the dangers of sunbathing, skin cancer and sunbeds? A questionnaire survey among Italians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:15-8.
28. Manganoni AM, Cainelli T, Zumiani G, et al. Study of sunbathing in children: the preliminary evaluation of a prevention program. *Tumori* 2005;91:116-20.
29. Stinco G, Favot F, Quinkenstein E, et al. Children and sun exposure in the north east of Italy. *Pediatr Dermatol* 2005;22:520-4.
30. Balato N, Gaudiello F, Balato A, Monfrecola G. Sun habits in the children of Southern Italy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:883-7.
31. Naldi L, Chatenoud L, Bertuccio P, et al. Improving sun-protection behavior among children: results of a cluster-randomized trial in Italian elementary schools. The "SoleSi SoleNo-GISED" Project. *J Invest Dermatol* 2007;127:1871-7.
32. de Giorgi V, Gori A, Grazzini M, et al. Sun exposure and children: What do they know? An observational study in an Italian school. *Prev Med* 2011;52:186-7.
33. Fabbrocini G, Mazzella C, Marasca C, et al. Sunbathing and sun-lamp exposure: awareness and risk among Italian teenagers. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28:224-5.
34. Suppa M, Cazzaniga S, Fagnoli MC, et al. Knowledge, perceptions and behaviours about skin cancer and sun protection among secondary school students from Central Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:571-9.
35. Stanganelli I, Naldi L, Falcini F, et al. Parental Use and Educational Campaigns on Sunbed Use Among Teenagers and Adolescents. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3034.
36. Stanganelli I, Naldi L, Cazzaniga S, et al. Sunburn-related variables, secular trends of improved sun protection and short-term impact on sun attitude behavior in Italian primary schoolchildren: Analysis of the educational campaign "Il Sole Amico" ("The sun as a friend"). *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18078.
37. Saraiya M, Glanz K, Briss PA, et al. Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. *Am J Prev Med* 2004;27:422-66.
38. Paulson KG, Gupta D, Kim TS, et al. Age-Specific Incidence of Melanoma in the United States. *JAMA Dermatol* 2020;156:57-64.
39. Iannacone MR, Youlden DR, Baade PD, et al. Melanoma incidence trends and survival in adolescents and young adults in Queensland, Australia. *Int J Cancer* 2015;136:603-9.

## PSORIASI

# Il metotrexato nel percorso terapeutico dei pazienti con psoriasi: analisi dei dati della pratica clinica e confronto con le linee guida

Valeria Corazza,<sup>1</sup> Francesco Cusano,<sup>2</sup> Ornella De Pità,<sup>3</sup> Luigi Rossi,<sup>4</sup> G. Giovanni Virno<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Presidente Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza (APIAFCO); <sup>2</sup>Presidente Associazione Dermatologi Venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica (ADOI); <sup>3</sup>Presidente International – Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology (ISPLAD); <sup>4</sup>Presidente Confederazione Associazioni Regionali di Distretto Regione Toscana (CARD); <sup>5</sup>Membro del Consiglio Direttivo Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali (AIDA), Italia

## Abstract

La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle ad andamento cronico-ricidivante. Si stima che la prevalenza in Italia sia pari al 3%. Un adeguato modello di presa in carico del paziente con psoriasi permette al paziente di poter beneficiare dell'opzione terapeutica più adatta alle proprie esigenze di salute. In questo *position statement* sono state raccolte le osservazioni, le criticità e le proposte di miglioramento del Gruppo di Lavoro Pso-Path, composto da economisti sanitari, clinici e pazienti, sul percorso diagnostico-terapeutico del paziente con psoriasi. In particolare, è stato valutato lo scostamento della pratica clinica dalle attuali Linee guida per la gestione del paziente con psoriasi che raccomandano l'uso di farmaci biologici in caso di mancata risposta, intolleranza o controindicazione a Metotrexato o Ciclosporina.

È stato convocato un Gruppo di Lavoro i cui partecipanti sono stati chiamati ad esprimere le loro riflessioni sul percorso diagnostico-terapeutico del paziente con psoriasi, facendo emergere elementi di criticità e proposte di miglioramento sulla base delle loro esperienze.

Questo *position statement* riassume le esperienze ed il *consensus* tra clinici e pazienti sulle azioni finalizzate alla ottimizzazione della gestione del paziente con psoriasi avviato a trattamento biologico. Rispetto ai dati epidemiologici attualmente disponibili si ritiene che solo una piccola percentuale di pazienti con psoriasi venga trattata con farmaci sistemici. La percezione dei clinici, secondo la loro esperienza, conferma i dati emersi dal Rapporto nazionale "Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali" (Osmed) redatto da AIFA nel 2015, in base al quale oltre il 77% dei pazienti con psoriasi è avviato al trattamento con farmaci biologici senza un pregresso utilizzo di Metotrexato o Ciclosporina per almeno 3 mesi. Il gruppo di Lavoro Pso-Path è arrivato a concludere che sarebbe auspicabile incentivare, attraverso la formalizzazione di linee di indirizzo regionali, la creazione di un sistema a rete che favorisca non solo una maggiore sensibilizzazione, a livello territoriale, sull'importanza e l'impatto della patologia e i percorsi possibili ma anche la collaborazione ed il collegamento

tra tutti gli attori coinvolti nella presa in carico complessiva del paziente.

## Introduzione

La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle ad andamento cronico-ricidivante che si manifesta comunemente con lesioni o placche caratterizzate da eritema e/o desquamazione. In Italia si stima che circa 1.800.000 persone siano affette da psoriasi in quanto la prevalenza nella popolazione è pari al 3%.<sup>1</sup> In un recente studio retrospettivo sui database amministrativi di due regioni italiane, che ha incluso 8 milioni di assistiti, sono stati individuati 211.561 pazienti con psoriasi, pari al 2,6%.<sup>2</sup> Forme moderate-severe riguardano circa ¼ dei pazienti.

La patologia, a causa della sua manifestazione specificamente cutanea, spesso molto visibile, impatta notevolmente anche la qualità di vita dei pazienti causando difficoltà nei rapporti interpersonali, sociali, e lavorativi, addirittura riducendone l'autostima. Ginocchia, palmi delle mani, gomiti, piante dei piedi, cuoio capelluto, genitali, tronco, sono solo alcune delle zone generalmente interessate.

Per il trattamento della psoriasi di grado moderato – severo è previsto l'utilizzo di farmaci sistemici e, in caso di inefficacia o intolleranza, il ricorso ai biologici. Tuttavia, nella pratica clinica la gestione della patologia risulta piuttosto variabile.

Le linee guida europee "EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations - Nast et al.", pubblicate nel 2020, raccomandano l'avvio a trattamenti sistemici convenzionali come prima linea di trattamento, tenendo conto delle condizioni di rimborso nazionali. In Italia, le attuali Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità emanate nel 2013 ed aggiornate nel 2016 raccomandano:

- l'uso del Metotrexato – al pari di Ciclosporina e acitretina – per la cura della psoriasi grave o a placche;
- l'uso dei farmaci biologici nei pazienti con psoriasi grave che

**Corrispondente:** Ornella De Pità, Presidente International Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology (ISPLAD). E-mail: ornelladp@gmail.com

non rispondono o hanno controindicazioni o sono intolleranti a terapie sistemiche.

Nel maggio 2019 il gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biotecnologici in Dermatologia della Regione

Emilia-Romagna, al fine di individuare criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici, ha redatto le nuove Linee Guida sul Trattamento della psoriasi cronica a placche moderata-grave raccomandando l'uso di bDMARDs in caso di mancata risposta, intolleranza o controindicazione a Metotrexato e Ciclosporina. Inoltre, nel testo si afferma che il Metotrexato rappresenta il farmaco di riferimento, tra i farmaci di prima linea, per la terapia della psoriasi cronica a placche moderata-grave.<sup>3</sup>

Si consideri inoltre la determina AIFA n. 699 del 15 aprile 2019 pubblicata in G.U. n. 93 del 19 aprile 2019 in cui è previsto che il trattamento con farmaci biologici a carico del SSN debba essere limitato a pazienti con psoriasi a placche, di grado da moderato a severo, in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad un DMARD sintetico convenzionale.

Gli studi mostrano che circa 25-30% dei pazienti presentano forme di psoriasi moderate-severe.<sup>1</sup> Ne deriva che in Italia circa 500.000 pazienti ne siano interessati. Da un recente studio retrospettivo sui database amministrativi di due regioni italiane è risultato che su 211.561 pazienti con psoriasi, l'1,1% è sottoposto a terapia con farmaci biologici.<sup>2</sup> Da un'analisi dei dati sui trattamenti utilizzati da pazienti con psoriasi moderata-grave risulta che solamente 37.500 (7%) è in trattamento sistemico con DMARD convenzionali o farmaci Biologici.<sup>4</sup> Ad una prima riflessione, si rileva immediatamente come, rispetto ad un'epidemiologia presunta, i pazienti trattati con farmaci sistemici, come previsto dalle linee guida, siano alquanto ridotti.

A ciò si aggiunge che, nonostante le indicazioni, il percorso di trattamento della psoriasi risulta non in linea con quanto previsto dalle linee guida.

Il dato è emerso nel 2015 dal Rapporto nazionale "Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali" (Osmed) redatto da AIFA. Si rileva infatti che in quell'anno la percentuale di pazienti con psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di Metotrexato o Ciclosporina per almeno 3 mesi è stata pari al 77%.<sup>5</sup>

Anche l'analisi dei costi, oggetto di un recente studio osservazionale multicentrico,<sup>6</sup> merita qualche riflessione. Per verificare come una migliore appropriatezza prescrittiva del Metotrexato, come previsto dalle Linee Guida, possa impattare economicamente sul SSN è stato recentemente condotto uno studio di Budget Impact da cui risulta che incrementando l'uso di Metotrexato del 50% (dal 22,05% al 33,08%) è possibile ridurre i costi complessivi di gestione del paziente. Nello specifico è emersa la capacità di generare a livello nazionale un risparmio di € 35,5 mln su un orizzonte temporale di due anni e considerando una popolazione potenziale di 45.560 pazienti.<sup>7</sup>

Obiettivo di questo lavoro è quello di fornire degli spunti di riflessione sul percorso del paziente con psoriasi e raccogliere le osservazioni, le criticità e le proposte di miglioramento del Gruppo di Lavoro Pso-Path, composto da economisti sanitari, clinici e pazienti. A tal fine verranno presi in considerazione i dati epidemiologici attualmente disponibili, riflettendo sulla necessità di una loro revisione per poi analizzare le cause dello scostamento della pratica clinica dalle attuali Linee guida per la gestione del paziente con psoriasi, proponendo infine delle iniziative di miglioramento che evitino prescrizione inappropriate.

## Materiali e Metodi

### Il Tavolo Pso-Path

Il presente documento è frutto di un confronto multiprofessionale che ha come oggetto l'analisi dello scostamento della prassi clinica dalle attuali Linee Guida sulla presa in carico del paziente con psoriasi. A questo scopo è stato creato un tavolo di lavoro, denominato Pso-Path, composto da esperti farmaco-economisti (CliCon S.r.L.) e rappresentanti della Confederazione Associazioni Regionali di Distretto (CARD), dell'Associazione Dermatologi-Venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica (ADOI), dell'International – Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology (ISPLAD), dell'Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali (AIDA), dell'Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza (APIAFCO).

Il tavolo di lavoro Pso-Path, coinvolgendo società scientifiche e pazienti sul tema della psoriasi, è stato mosso dall'obiettivo comune di individuare le aree di miglioramento nell'attuale setting diagnostico e terapeutico delle persone con psoriasi e proporre, in primis alle istituzioni regionali, modelli di presa in carico e approcci terapeutici più efficaci e più in linea con gli indirizzi clinici di riferimento.

All'interno del Gruppo di lavoro sono stati discussi i risultati di un recente studio "Analisi del percorso terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici" realizzato da CliCon, il cui scopo è stato quello di analizzare i *pattern* dei trattamenti convenzionali sistemici precedenti la terapia biologica nei pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici, in contesti italiani di pratica clinica usando dati di *real-world*. Il confronto degli esperti si è focalizzato inoltre sulla disamina delle Linee guida attualmente disponibili, apportando il contributo personale derivante dalla propria esperienza di pratica clinica.

## Risultati

### L'analisi della pratica clinica e le Linee Guida

Le riflessioni del tavolo Pso-Path hanno preso in considerazione per prima cosa i dati epidemiologici attualmente disponibili. In base a questi, infatti, si stima che in Italia siano presenti circa 1,8 milioni di pazienti con psoriasi, di cui circa 500.000 con forme moderate-severe. Si è tentato poi di capire come venissero trattati questi pazienti. I dati oggi disponibili indicano che solo 37.500 pazienti ricevono un trattamento sistemico con DMARD convenzionali o farmaci Biologici. Da ciò deriva la necessità di comprendere quali meccanismi influiscono sul mancato rispetto delle Linee Guida nell'attuale setting diagnostico e terapeutico delle persone con psoriasi. Inoltre, è stata svolta un'analisi di tipo temporale al fine di misurare l'intervallo di tempo tra l'utilizzo del farmaco di prima linea e il biologico, indagando in questo modo se il percorso del paziente avviato al trattamento con biologico sia attribuibile al fallimento del trattamento di prima linea o ad altri fattori.

Recentemente CliCon ha redatto uno studio osservazionale retrospettivo sulle prestazioni erogate a carico del SSN per pazienti con diagnosi di psoriasi e avviati alla terapia biologica, nel periodo compreso tra gennaio 2013 ed ottobre 2019 (periodo di inclusione), analizzando un campione di circa 3,5 milioni di assistibili (i dettagli della metodologia sono riportati nella Sezione 1). I risultati di questa analisi hanno evidenziato una appropriatezza prescrittiva

non ottimale per la psoriasi riscontrabile nella reale pratica clinica: infatti, dei 495 pazienti inclusi con psoriasi ed in trattamento con farmaci biologici, solo il 43,2% (N=214) era stato trattato con Metotrexato o Ciclosporina nell'anno precedente l'inizio della terapia biologica, e di questi il 52,3% (N=112) aveva ricevuto il trattamento convenzionale per un periodo di almeno 3 mesi. Considerando tutta la popolazione inclusa (N=495), quindi solo il 22,6% dei pazienti aveva ricevuto una terapia con Metotrexato o Ciclosporina per una durata di almeno 3 mesi nell'anno precedente al trattamento biologico. È stato rilevato inoltre, che nel caso si consideri tutto il periodo pregresso la data indice, tale percentuale si riduce a 18,6 (Sezione 2).

I dati emersi dallo studio sono stati il punto di partenza delle riflessioni del gruppo di lavoro sull'effettiva rispondenza della pratica clinica alle linee guida. In sede di discussione è emerso infatti che in base all'esperienza dei clinici esiste un'accentuata variabilità nella gestione della patologia e che, di fatto, molti pazienti indirizzati direttamente al trattamento con farmaco biologico, non seguono il percorso terapeutico delineato. Secondo le attuali Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità emanate nel 2013, ed aggiornate nel 2016, è raccomandato l'uso del Metotrexato – al pari di Ciclosporina e acitretina – per la cura della psoriasi grave o a placche mentre il ricorso all'uso dei farmaci biologici dovrebbe avvenire per pazienti con psoriasi grave che non rispondono o hanno controindicazioni o sono intolleranti a terapie sistemiche. Secondo le testimonianze degli esperti, dopo il 2016 era stato ipotizzato un successivo aggiornamento del testo, l'ipotesi tuttavia non ha trovato seguito a causa della difficoltà di riunire tutti gli *stakeholder* indefettibili e per il relativo *effort* economico.

Proprio la necessità di individuare criteri condivisi per un uso appropriato dei farmaci biologici ha indotto Regione Emilia-Romagna a redigere nuove Linee Guida sul Trattamento della psoriasi cronica a placche moderata-grave. Nel maggio 2019 il gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biotecnologici in Dermatologia della Regione Emilia-Romagna ha raccomandato l'uso di bDMARDs in caso di mancata risposta, intolleranza o controindicazione a Metotrexato e Ciclosporina. Inoltre, nel testo si afferma che il Metotrexato rappresenta il farmaco di riferimento, tra i farmaci di prima linea, per la terapia della psoriasi cronica a placche moderata-grave.

Inoltre, l'esigenza di definire un processo di gestione clinico-terapeutica del paziente con psoriasi, che faciliti l'accesso a servizi qualificati e cure appropriate, ottimizzando allo stesso tempo l'utilizzo delle risorse sanitarie, ha spinto Regione Toscana ad elaborare nel 2014 un protocollo diagnostico terapeutico *ad hoc*. Tale modello di governo della complessità assistenziale e terapeutica mira a chiarire i passaggi essenziali della gestione del paziente, dalla diagnosi al follow-up diretto, continuo e pianificato.<sup>8</sup>

### Le osservazioni del Tavolo Pso-Path

Dalle prime considerazioni del Tavolo risulta innanzitutto la percezione secondo cui il numero di pazienti con psoriasi in cura è notevolmente inferiore rispetto a quanto si potrebbe ipotizzare considerando il dato epidemiologico. Ciò conferma di fatto i dati ad oggi disponibili secondo cui meno del 10% dei pazienti (37.500) riceve un trattamento sistemico con DMARD convenzionali o farmaci Biologici. Le possibili motivazioni individuate sono diverse. Per prima cosa, nelle riflessioni del Tavolo Pso-Path è emersa, con accentuata frequenza, la mancanza di un sistema di presa in carico del paziente preciso che definisca le tappe del percorso diagnostico-terapeutico, individui i punti di contatto e permetta di allineare e coordinare tutti gli attori coinvolti. In assenza

di tale definizione, si corre infatti il rischio che il percorso del paziente sia ostacolato dall'assenza di collegamenti appropriati tra territorio e ospedale, rimettendo agli specialisti il tentativo di crearli in base alle proprie conoscenze piuttosto che ad un sistema di presa in carico strutturato.

Tale percorso appare rallentato sin dal primo contatto con il medico di medicina generale, situazione in cui risulta incerta la capacità di individuare correttamente i sintomi ed indirizzare il paziente, già nelle prime fasi della malattia, verso il centro di riferimento. Troppo spesso accade infatti che il paziente arrivi dallo specialista solo in uno stato avanzato della patologia, causando ritardi, anche di anni, sia nella corretta diagnosi che nella prescrizione di una cura appropriata.

Un ulteriore elemento portato all'attenzione da parte dei componenti del tavolo riguarda le liste d'attesa, che eccessivamente lunghe, spingono i pazienti a rivolgersi a specialisti differenti in cerca di un trattamento adeguato. Questa continua "ricerca" e i relativi spostamenti possono richiedere mesi e, in questo modo, influenzare le tempistiche dell'assunzione delle terapie. Tale situazione, appare aggravata nel corso del 2020 a causa della recente pandemia di Covid-19 che ha comportato una difficoltà di accesso alle cure senza precedenti. Quello delle cure mancate, infatti, è diventato un vero e proprio fenomeno che ha acceso i riflettori dell'attenzione pubblica sul tema dell'assistenza garantita ai pazienti non Covid-19. Per portare un esempio, secondo un report recente, la specialistica ambulatoriale avrebbe subito una contrazione rispetto al 2019 pari a 144,5 milioni di prestazioni in meno, di cui oltre 18 milioni di visite.<sup>9</sup>

Dal punto di vista dei pazienti è emersa la necessità di un approfondimento sui diversi livelli di compliance alle Linee guida a livello di singole realtà regionali. La percezione della variabilità di trattamento, che può compromettere un'appropriata presa in carico del paziente e la possibilità di avere accesso a cure adeguate, merita una riflessione sulle possibili situazioni discriminatorie che possono verificarsi a causa della diversificazione di approcci tra regioni. Il paziente, infatti, che ha necessità di essere preso in carico da un sistema di cure dedicato e personalizzato in base al proprio quadro clinico, corre il rischio, in assenza di un percorso di trattamento a tappe ben definite, di essere avviato al trattamento con farmaco biologico senza pregresso uso di Metotrexato, saltando di fatto un'opzione terapeutica che costituisce un'opportunità aggiuntiva di cura.

La percezione dei clinici, secondo la loro esperienza, conferma i dati emersi dal Rapporto nazionale "Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali" (Osmed) redatto da AIFA nel 2015, in base al quale oltre il 77% dei pazienti con psoriasi è avviato al trattamento con farmaci biologici senza un pregresso utilizzo di Metotrexato o Ciclosporina per almeno 3 mesi. Tali risultati sono stati inoltre confermati dallo studio real-world redatto da CliCon che ha mostrato come circa il 77% dei pazienti con psoriasi ed in trattamento con farmaci biologici non aveva ricevuto una terapia a base di Metotrexato o Ciclosporina per una durata di almeno 3 mesi nell'anno precedente al trattamento biologico (i risultati sono stati dettagliati nella Sezione 2). Pertanto, nella reale pratica clinica si evidenzia uno scostamento rispetto a quanto previsto dalle attuali linee guida che raccomandano l'uso di farmaci biologici in caso di mancata risposta, intolleranza o controindicazione a Metotrexato o Ciclosporina. A ciò si aggiunge l'esperienza del setting ambulatoriale in cui la possibilità di prescrivere i farmaci biologici dipende dalle previsioni regionali, causando un'ulteriore diversificazione della gestione del paziente, sia tra regioni che tra realtà locali.

Dal punto di vista dell'impatto economico sul SSN, un recente studio di Budget Impact ha dimostrato come un incremento dell'uso di Metotrexato del 50% può ridurre i costi complessivi di gestione del paziente generando un risparmio di € 35,5 mln su un orizzonte temporale di due anni e considerando una popolazione potenziale di 45.560 pazienti. In questi termini, il gruppo di lavoro ha rimarcato l'importanza della prescrizione di farmaci di prima linea identificati dalle Linee guida, e tra questi il Metotrexato, poiché nell'eventualità di paziente non *responder* al trattamento con biologico, l'aver saltato la terapia con Metotrexato corrisponde a una completa obliterazione di un'opportunità terapeutica con conseguenze sia cliniche che economiche.

## Conclusioni

Attualmente si stima che in Italia siano presenti circa 1,8 milioni di pazienti con psoriasi, di cui circa 500.000 con forme moderate-severe. I dati disponibili mostrano che sono solo 37.500 i pazienti in trattamento sistemico con DMARD convenzionali o farmaci Biologici.

In base alla propria esperienza di clinici, economisti e pazienti, il gruppo di Lavoro Pso-Path ritiene innanzitutto che rispetto ai dati epidemiologici, il numero di pazienti con psoriasi trattati risulta esiguo e conferma ulteriormente che molti pazienti con diagnosi di psoriasi non seguono il percorso terapeutico delineato dalle Linee guida con uso pregresso di Metotrexato.

In sede di discussione è stata evidenziata un'accentuata variabilità nella gestione della patologia e la necessità di individuare criteri condivisi per garantire un'appropriata presa in carico del paziente al fine di evitare possibili situazioni discriminatorie che possono verificarsi a causa della diversificazione di approcci tra regioni. Inoltre, il rispetto del percorso terapeutico, così come definito dalle linee guida, è considerato essenziale affinché il paziente possa beneficiare del Metotrexato come opportunità terapeutica precedente all'uso del farmaco biologico.

Il rispetto del percorso terapeutico, come definito dalle linee guida, comporta dei benefici anche dal punto di vista dell'impatto economico sul SSN. Infatti, nello studio di Budget Impact si è analizzato come un incremento dell'uso di Metotrexato possa ridurre i costi complessivi di gestione del paziente generando un risparmio di risorse che il sistema potrebbe impiegare nel trattamento di nuovi pazienti.

Nella presa in carico del paziente con psoriasi sussistono importanti diversità sia tra Regioni sia, addirittura, tra singoli Centri. Ne sono un esempio la gestione delle liste d'attesa, che, eccessivamente lunghe, costringono il paziente a rivolgersi a specialisti differenti in cerca di un trattamento adeguato e ritardando così le tempistiche di assunzione delle terapie. Situazione aggravata nel corso del 2020 a causa della recente pandemia di Covid-19 che ha comportato ulteriori rallentamenti e una maggiore difficoltà di accesso alle cure. L'attenzione pubblica si è concentrata infatti sul tema dell'assistenza garantita ai pazienti non Covid-19, ne è emerso che, rispetto al 2019, la specialistica ambulatoriale abbia subito una riduzione pari a 18 milioni di visite.

A ciò si aggiunge l'esperienza del setting ambulatoriale in cui la possibilità di prescrivere i farmaci biologici dipende dalle previsioni regionali, causando un'ulteriore diversificazione della gestione del paziente, sia tra regioni che tra realtà locali.

In conclusione, al fine di uniformare e favorire una corretta presa in carico del paziente con psoriasi, il Gruppo di Lavoro Pso-

Path concorda sulla necessità di incentivare la creazione di una rete che favorisca la collaborazione ed il collegamento tra tutti gli attori coinvolti nella presa in carico complessiva dal paziente. In particolare, si ritiene necessario che tale sistema a rete venga formalizzato al fine di definire le tappe del percorso diagnostico-terapeutico del paziente e faciliti i canali di comunicazione e coordinamento tra ospedale e territorio.

Di uguale importanza si ritiene di dover lavorare su una maggiore sensibilizzazione, a livello territoriale, per evitare situazioni in cui il paziente viene indirizzato allo specialista solo in uno stato avanzato della patologia, ritardando, anche di anni, sia una corretta diagnosi che una prescrizione di cura appropriata. Tale situazione si verifica, infatti, quando non vengono correttamente individuati i sintomi nelle prime fasi della malattia ed il percorso del paziente subisce un rallentamento sin dal primo contatto. È bene dunque insistere sull'importanza e l'impatto della patologia e i percorsi possibili, per favorire la possibilità di riconoscere i sintomi già in fase iniziale ed avviare il paziente ad un percorso terapeutico appropriato così come definito dalle linee guida. Si auspica pertanto la formalizzazione di linee di indirizzo regionali che definiscano i punti di contatto all'interno del percorso del paziente con psoriasi che tengano conto delle specificità locali, pongano degli obiettivi concreti in termini di aumento dell'appropriatezza di presa in carico e offrano dei criteri condivisi per ridurre la variabilità di presa in carico del paziente con psoriasi.

## Bibliografia

1. Prignano F, Rogai V, Cavallucci E, et al. Epidemiology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Italy-a Systematic Review. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:43.
2. Zagni E, Colombo D, Fiocchi M, et al. Pharmacological utilization of biologic drugs in patients affected by psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in an Italian real-world setting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020;20:491-7.
3. Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici. Linee guida terapeutiche n.1. Aggiornamento maggio 2019 Assessorato Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna.
4. Dati IQVIA 2° trim.2020
5. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.
6. Zagni E, Bianchi L, Fabbrocini G, et al. Areal-world economic analysis of biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy: results of the CANOVA observational longitudinal study. *BMC Health Serv Res* 2021;21:924.
7. Pompilio G, Integlia D, Aru C. Analisi di impatto sul budget SSN di una maggiore appropriatezza prescrittiva in prima linea del metotrexato nei pazienti con psoriasi di grado da moderato a severo. *Clinico economics*. Clinico Economics. 2021. Disponibile su: [http://clinicoeconomics.eu/articles/flipbook/16\\_2021\\_01-12/](http://clinicoeconomics.eu/articles/flipbook/16_2021_01-12/)
8. Prignano F, Tripo L, Amato L, et al. Tuscan consensus on the diagnosis, treatment and followup of moderate-to-severe psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 2017;152:99-108.
9. 4° Report Salutequità. Le cure mancate nel 2020. Giugno 2021. Disponibile su [www.salutequita.it](http://www.salutequita.it)

## Sezione 1. Metodologia dello studio

L. Degli Esposti, C. Veronesi, V. Perrone

CliCon S.r.L. Health Economics & Outcomes Research

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo sulle prestazioni erogate a carico al SSN per pazienti con diagnosi di psoriasi e avviati a terapia biologica. I dati sono stati estratti dai flussi amministrativi correnti di un campione di Enti distribuito sul territorio nazionale italiano, per un totale di circa 3,5 milioni di assistibili (Figura 1).

Sono stati identificati, nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2013 e il 31 ottobre 2019 (periodo di inclusione), tutti i pazienti con diagnosi di psoriasi individuata mediante: i) la presenza di almeno un'ospedalizzazione avente come codice di diagnosi di dimissione (principale e secondaria) ICD-9-CM 696; ii) la presenza di un codice attivo di esenzione per psoriasi (codice 045.696.1), iii) la presenza di almeno una prescrizione di farmaci antipsoriasici topici (codice ATC: D05A).

Tra i soggetti identificati con diagnosi di psoriasi, sono stati inclusi i soli pazienti di età  $\geq 18$  anni che risultavano essere trattati con un farmaco biologico indicato per il trattamento della psoriasi

successivamente alla diagnosi di psoriasi, nel periodo di inclusione. La prima prescrizione di farmaco biologico durante il periodo di inclusione è stata definita come data indice.

Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con età inferiore a 18 anni, quelli trattati con un farmaco biologico nei 12 mesi precedenti la data indice, ed i pazienti con diagnosi concomitante di: artrite reumatoide (codice ICD-9: 714 o codice esenzione 006); spondilite anchilosante (codice ICD-9: 720.0 o codice esenzione 054), artrite psoriasica (codice ICD-9: 696.0 o codice esenzione 045.696.0), morbo di Crohn (codice ICD-9: 555 o codice esenzione 009.555), colite ulcerosa (codice ICD-9: 556 o codice esenzione 009.556); ed i pazienti trattati con corticosteroidi sistemici (codice ATC H02) nei 12 mesi precedenti la data indice (criterio per l'identificazione di una possibile diagnosi di artrite psoriasica). I pazienti affetti da psoriasi ed avviati al trattamento con farmaci biologici (pazienti naïve) sono stati classificati in base alla presenza/assenza di prescrizioni per Metotrexato (codici ATC: L01BA01, L04AX03) o Ciclosporina (codice ATC: L04AD01), valutata durante i 12 mesi precedenti alla prima prescrizione di biologico (ANALISI 1) e durante tutto il periodo disponibile precedente alla prima prescrizione di biologico (ANALISI 2).

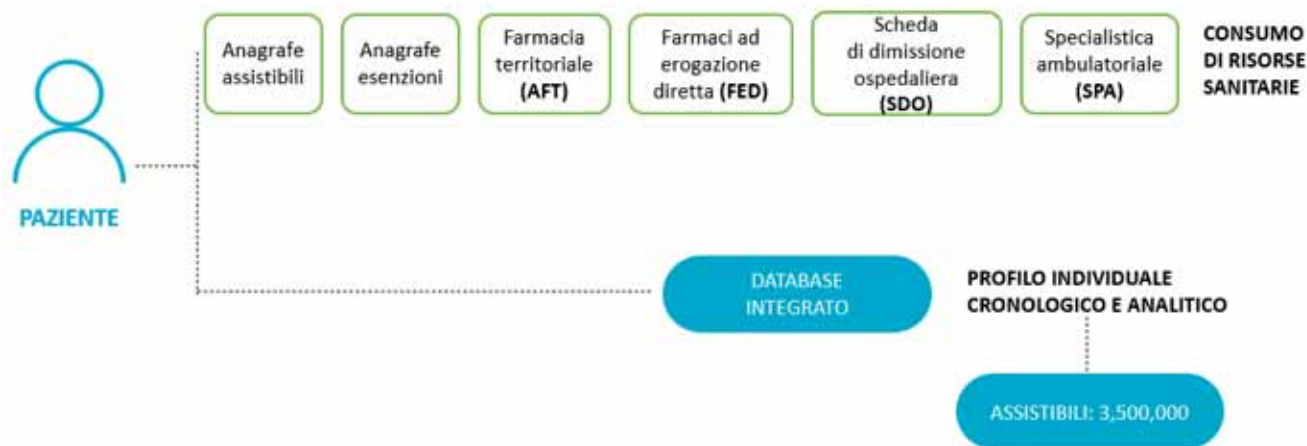


Figura 1. Database interrogati ai fini dell'analisi.

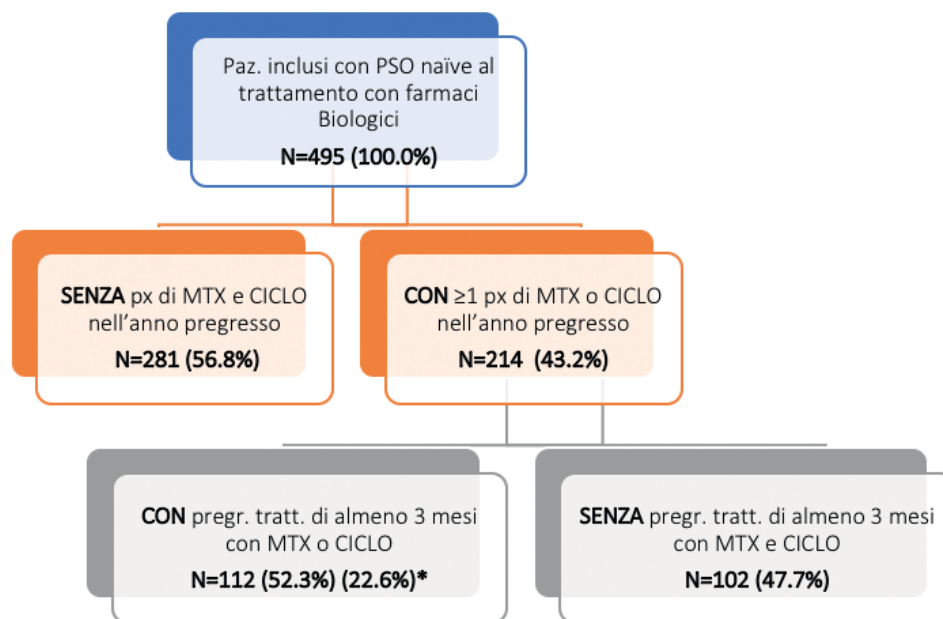


## Sezione 2. Risultati dello studio

Nella prima analisi sono stati inclusi 495 pazienti con psoriasi naïve al trattamento con farmaci biologici, di cui 281 (56,8%) non ha ricevuto un trattamento pregresso con Metotrexato o Ciclosporina nei 12 mesi precedenti la data indice (Figura 2); il 43,2% (N=214) era stato trattato con Metotrexato o Ciclosporina nell'anno precedente l'inizio della terapia biologica, e di questi il 52,3% (N=112) aveva ricevuto il trattamento convenzionale per un periodo di almeno 3 mesi. Rispetto alla popolazione totale inclusa (N=495), il 22,6% dei pazienti aveva un trattamento pregresso con Metotrexato o Ciclosporina di almeno 3 mesi nell'anno

precedente l'inizio del trattamento biologico (Figura 2).

Analizzando tutto il periodo disponibile precedente la data-indice (analisi 2), dei 468 pazienti inclusi, il 37,4% (N=175) non presentava un trattamento convenzionale con Metotrexato o Ciclosporina prima dell'inizio della terapia biologica; il 62,6% (N=293) era stato trattato con Metotrexato o Ciclosporina durante tutto il periodo precedente l'inizio della terapia biologica, e di questi il 29,7% (N=87) aveva ricevuto il trattamento convenzionale per un periodo di almeno 3 mesi. Rispetto alla popolazione totale inclusa (N=468), solo al 18,6% dei pazienti era stata prescritta una terapia convenzionale di almeno 3 mesi, durante tutto il periodo precedente la data indice.



*\*Percentuale calcolata rispetto ai 495 pazienti con PSO  
MTX: Metotrexato; CICLO: Ciclosporina*

Figura 2. Valutazione 12 mesi pre-data indice. Stratificazione per presenza di pregresso trattamento con metotrexato/ciclosporina e per durata di trattamento.

## IDROSADENITE SUPPURATIVA

# Idrosadenite suppurativa, una malattia complessa in attesa di soluzioni. Il punto di vista del dermatologo, dell'epidemiologo e dello psicologo

Damiano Abeni, Luca Fania, Tonia Samela, Francesca Sampogna

*Istituto Dermopatico dell'Immacolata IDI-IRCCS, Roma, Italia*

L'idrosadenite suppurativa (IS) è una dolorosa malattia cronica che interessa il follicolo pilifero e la ghiandola apocrina. È caratterizzata dalla comparsa di noduli sottocutanei infiammatori, ascessi singoli o multipli, ricorrenti e recidivanti, e tragitti fistolosi localizzati prevalentemente a livello delle pieghe (ascelle, inguine, glutei, regione sottomammaria e altre sedi). Tipico della patologia è il fatto che gli ascessi si aprono, dando luogo alla fuoriuscita di pus ed altro materiale organico purulento e maleodorante. La prevalenza della malattia non è ben nota. In Europa le stime arrivano fino all'1% circa, mentre negli Stati Uniti d'America il dato è molto inferiore (0,05%). Per quanto riguarda l'Italia, in uno studio IDI-IRCCS di Roma si è stimata una prevalenza di IS dello 0,045%. Si stima che nel nostro paese si verifichino circa 1.947 nuovi casi l'anno, con un'incidenza di 3,2 casi ogni 100mila persone. Tale patologia colpisce soprattutto i giovani tra 20 e 30 anni. L'IS è cronico-recidivante e, specie nei casi moderati-severi, comporta grave disagio ed invalidità per il paziente. Nonostante ciò, questa malattia è ancora poco conosciuta, anche nel mondo medico, tanto che i pazienti riferiscono in media un periodo di circa 7-8 anni tra l'insorgenza della malattia e l'effettiva diagnosi di IS. In questo lungo periodo in cui l'IS è attiva ma non viene diagnosticata, gli interventi terapeutici sono – ovviamente – inefficaci, se non dannosi. Ad oggi, esistono alcune terapie impiegate nella cura della suddetta patologia, fra cui antibiotici, retinoidi, cortisonici, oltre ad interventi chirurgici. Da alcuni anni esiste un farmaco biologico (*i.e.*, anti-TNF) indicato nella cura delle forme moderate-severe. Purtroppo, nessuna di queste terapie ha dimostrato una elevata efficacia e il raggiungimento di una risoluzione della malattia. Inoltre, i pazienti richiedono periodiche visite mediche, frequenti medicazioni e analisi ematochimiche necessarie per la cura.

L'IS è una malattia che comporta un peggioramento significativo della qualità della vita delle persone che ne sono affette. Il suo andamento cronico e recidivante costringe chi ne è affetto a dover fronteggiare di volta in volta la sofferenza, l'umiliazione e le limitazioni sul piano personale, lavorativo e sociale che l'esacerbazione della malattia comporta. La letteratura scientifica riporta in questi pazienti frequenti vissuti depressivi, sintomi d'ansia, disturbi del comportamento alimentare, isolamento sociale e ideazioni suicidarie. La perdita di autonomia che queste persone sperimentano

e la necessità di accudimento che ne deriva rappresentano spesso un motivo di grande sofferenza. Questa malattia colpisce molto spesso persone di giovane età, le quali si trovano costrette a sospendere, per un periodo di tempo imprevedibile e non meglio definito, i propri progetti di vita, di crescita personale e lavorativa proprio negli anni in cui le normali tappe dello sviluppo psicosociale prevedono un margine rilevante di crescita in questa direzione. L'insoddisfazione nei confronti della propria immagine corporea, che i pazienti spesso sperimentano, porta a vissuti di vergogna e stigmatizzazione. L'IS colpisce infatti zone del corpo fortemente riconducibili all'espressione di femminilità o mascolinità dell'individuo (seno, pube, glutei) con una conseguente significativa limitazione della vita sociale e sessuale dei pazienti. La rabbia è frequente nei pazienti con IS sia per le significative limitazioni funzionali che la malattia comporta che per il mancato riconoscimento sociale della portata di questa malattia. Quest'ultimo, inoltre, amplifica la sensazione di solitudine, ingiustizia ed emarginazione. Questi vissuti sono ampiamente considerati dei rilevanti fattori di rischio per gran parte delle principali patologie psichiatriche.

Nonostante la complessità e la cronicità dei casi, a tutt'oggi in Italia tale patologia non è stata inserita nell'elenco del piano nazionale delle cronicità (PNC) e, pertanto, non sono previste né esenzioni sanitarie né il riconoscimento di invalidità da parte dell'Inps.

Inoltre, a parte le cure ambulatoriali prescritte dal dermatologo, il ricovero nel reparto o nel *day hospital* dermatologico non può essere effettuato per mancanza di criteri di rimborsabilità della suddetta patologia. Non vi è quindi la possibilità di gestire in ambiente ospedaliero in regime di ricovero quadri clinici complessi che richiedono esami ematochimici, medicazioni e terapie infusionali.

Potremmo dire che il paziente affetto da questa complessa patologia presenta, oltre al "danno" di dover affrontare quotidianamente una complessa malattia, "la beffa" per il fatto che molte cure, esami o procedure varie non vengono riconosciute o rimborsate dal nostro sistema sanitario. A questo si aggiunge la frustrazione dei medici che non riescono a curare in maniera efficace e nei giusti modi molti quadri complessi di IS.

**Corrispondente:** Luca Fania, Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS, via Monti di Creta 104, 00167, Roma, Italia.  
E-mail: l.fania@idi.it

## Lettere di due pazienti

Mi chiamo M.S., ho 38 anni, e soffro di Idrosadenite suppurativa. Il primo fastidioso segno di questa malattia si è manifestato quando ero ancora adolescente con qualche sporadica cisti nella zona inguinale che era stata classificata come follicolite e che ho trattato con una terapia antibiotica topica. Poco dopo, tuttavia, le lesioni hanno cominciato a manifestarsi sempre con maggiore frequenza e in maniera sempre più dolorosa. Da lì è iniziato un calvario lungo vent'anni. Questa condizione mi ha costretta a effettuare numerosissime visite da molti specialisti diversi e ha comportato che mi sottoponessi a numerosi trattamenti sempre diversi pur non ottenendo alcun beneficio. Questo ha avuto pesanti ripercussioni sul mio benessere psicologico. Sembrava che gli specialisti presenti sul mio territorio non conoscessero affatto questa malattia. Sono stati necessari dieci anni prima che la mia condizione venisse riconosciuta per quella che è, ossia Idrosadenite Suppurativa. Nei primi anni della mia malattia le cisti, i noduli e le piaghe comparivano soprattutto nella parte bassa del mio corpo: inguine, vulva e glutei. Questo ha comportato per me una serie di limitazioni nella vita lavorativa e personale: non riuscivo a camminare senza sentire dolore e non c'erano rimedi a questa condizione se non quello di aspettare il decorso dell'infiammazione.

Contemporaneamente ho iniziato a percorrere i miei "viaggi della speranza" in cerca di specialisti che fossero in grado di riconoscere questa mia condizione e che non mi trattassero con sufficienza. Ho cercato di rendere maggiormente accettabili per me stessa e per gli altri le mie orrende cicatrici comparse a causa dell'Idrosadenite Suppurativa. Queste cicatrici sono fortemente antiestetiche e, insieme alle nuove lesioni che ciclicamente compaiono, annullano la vita privata, sociale e sessuale di chi ne è affetto.

Quando finalmente ottenni la diagnosi i medici mi dissero che si trattava di una condizione cronica, che "non c'è rimedio", che "avrei dovuto averci a che fare per tutta la vita". Questa notizia mi distrusse, mi sentii profondamente sola.

Dopo alcuni anni di alti e bassi la mia condizione di salute è peggiorata drasticamente quando sono comparse delle nuove lesioni e piaghe in zone diverse dalle mie solite. L'idrosadenite stava in quel momento colpendo le ascelle, la zona sottomammaria. Prima l'ascella destra: un ascesso di 6 centimetri che ho inutilmente cercato di rimuovere presso il nosocomio della mia città. L'intervento si è svolto in anestesia locale, l'ascesso è stato inciso e medicato. Il dolore è stato sovrumano, indescrivibile. La terapia antibiotica non ha sortito alcun effetto. La mia condizione non migliorava e io mi sentivo sempre peggio, sia fisicamente che psicologicamente.

Credo di aver toccato il fondo qualche giorno fa, quando l'Idrosadenite si è impossessata anche della mia ascella sinistra. Ho cercato di reagire facendomi forza, iniziando repentinamente moltissime cure diverse: topiche, sistemiche, biologiche, sperimentali. Ho preso massicce dosi di antidolorifico tutti i giorni per mesi interi. Avevo febbre, astenia, non riuscivo ad alzarmi dal

letto. Sentivo di non vivere più, non facevo altro che piangere.

Mi sono sentita disabile. Sono disabile perché non posso pettinarmi o lavarmi i capelli da sola. Non posso vestirmi o svestirmi in autonomia. Ho necessità di essere aiutata nella mia igiene quotidiana. Ho avuto la necessità di modificare la mia abitazione perché non sono in grado di alzare il braccio per raggiungere utensili posti in alto. Ho pensato di farla finita. Non avevo alcun motivo per continuare a soffrire così. Nessuno intorno capisce veramente il mio dolore. Nessuno pensa che sia così grave e serio. Ti senti solo. Con un trattamento a base di infiltrazioni sono riuscita a stare leggermente meglio e cerco di andare avanti con speranza nei confronti del futuro. Speranza nei confronti della ricerca, nei confronti di una nuova cura e una vita migliore per me.

Mi chiamo G.B., sono nato a Roma, ho 69 anni e da circa quindici anni sono affetto da una forma di Idrosadenite Suppurativa complessa.

L'infezione si è manifestata inizialmente con una infiammazione all'interno della coscia destra e nonostante alcune terapie antibiotiche l'infezione si è diramata, in breve tempo, su entrambi i glutei e nella zona inguinale e questo nel corso del tempo mi ha procurato una serie di importanti ascessi.

Tutto questo mi ha procurato grossi danni, dolori e continue e copiose perdite di sangue e liquido infetto che ha minato fortemente la mia autonomia di movimento: non sono più stato libero di sedermi, di guidare, di avere una serena vita di relazione. Tutto ciò ha avuto forti ripercussioni sul mio equilibrio psicologico.

Sono stato seguito, con molta professionalità, presso la struttura dell'IDI specializzata nel trattamento dell'idrosadenite e dopo innumerevoli cicli di antibiotici e cure, che certo non hanno fatto bene al mio organismo e che si sono rivelate inutili, sono stato ricoverato presso lo stesso Istituto e sono stato sottoposto ad una terapia in regime di ricovero che però si è rivelata un altro tentativo non risolutivo.

Successivamente sono stato inserito, sempre presso l'IDI, in un protocollo di ricerca che mi ha permesso di ottenere un trattamento che è consistito in una serie di infiltrazioni mirate alle parti interessate dalla malattia. Abbiamo cominciato dal gluteo sinistro e dopo soli tre trattamenti la situazione si è praticamente risolta ma, al momento di passare alla parte destra, il protocollo è stato repentinamente e inspiegabilmente sospeso. Il gluteo sinistro non mi ha dato più alcun problema.

Il gluteo destro, invece, quello che non ho potuto trattare, è repentinamente peggiorato fino al punto che il 5 marzo scorso sono stato costretto a sottopormi ad un intervento chirurgico per cercare di migliorare la mia situazione che ancor oggi non è risolta. Sono tuttora costretto, per alleviare leggermente le mie sofferenze, a ricorrere spessissimo ad antibiotici e antidolorifici.

Mi chiedo perché, a fronte di una situazione che poteva risolversi in un tempo relativamente breve con le infiltrazioni mirate, io debba continuare a sottopormi a quello che si sta rivelando un vero e proprio calvario sanitario.

L'IDI-IRCCS gestisce un registro di istituto per la IS, che ha finora raccolto dati su circa 550 pazienti e ha dato la possibilità di fornire evidenze importanti (pubblicate su riviste scientifiche internazionali *peer-reviewed*) sulla gravità di questa malattia e sugli enormi problemi che comporta per la vita dei pazienti.

Tra questi articoli scientifici ricordiamo:

- Uno studio sull'impatto dell'IS sulla salute generale dei pazienti, che viene confrontata con quella di pazienti con malattie non-dermatologiche quali il diabete di tipo 2, l'infarto miocardico, la depressione, in cui si osserva un enorme grado di disabilità inflitto dall'IS, nettamente superiore a quello delle altre patologie considerate, che a livello di programmazione sanitaria sono – giustamente – considerate assai rilevanti;<sup>1</sup>
- Uno studio pilota su un'innovativa terapia intralesionale ecoguidata per l'IS, con anestetico, cortisonico e antibiotico, che ha fornito risultati molto incoraggianti sia in termini di risultati clinici obiettivi che di qualità della vita e soddisfazione dei pazienti.<sup>2</sup> Purtroppo, nonostante l'elevata efficacia del trattamento e i livelli di benessere riferiti dai pazienti, al momento, per restrizioni imposte dal servizio sanitario regionale, questi interventi si sono dovuti sospendere, con grande rammarico dei pazienti;
- Uno studio che dimostra quanto devastante sia l'impatto dell'IS, che abbassa i livelli di salute generale, sia fisica che mentale, dei pazienti di tutte le età – e in particolare di quelli dei giovani e giovanissimi, sotto i trent'anni – a livelli che secondo i dati ISTAT nella popolazione generale sono raggiunti solo oltre i 70 anni;<sup>3</sup>
- Un'approfondita analisi della relazione tra l'alta frequenza di depressione e il danno indotto ai pazienti in termini di qualità della vita e gravità clinica;<sup>4</sup>

- Un articolo che dimostra come l'impatto dell'IS sia superiore a pressoché tutte le altre malattie dermatologiche, sia in termini di impegno sintomatico che di impatto psicosociale. In particolare, si dimostra che l'IS procuri ai pazienti molto più danno rispetto alla psoriasi, malattia già riconosciuta come invalidante e per la quale è possibile ottenere l'esenzione dalle spese sanitarie.<sup>5</sup>

---

## Bibliografia

1. Sampogna F, Fania L, Mazzanti C, et al. The impact of hidradenitis suppurativa on general health is higher than that of hypertension, congestive heart failure, type 2 diabetes, myocardial infarction and depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e386-8.
2. Fania L, Clemente A, Sampogna F, et al. Intralesional ultrasound-guided combined treatment with triamcinolone plus lincomycin in hidradenitis suppurativa: A pilot study. *Dermatol Ther* 2020;33:e13901.
3. Sampogna F, Fania L, Mastroeni S, et al. Age-specific physical and mental health status in Italian patients with hidradenitis suppurativa: a comparison with the general population. *Arch Dermatol Res* 2021;313:41-7.
4. Sampogna F, Fania L, Mastroeni S, et al. Correlation between Depression, Quality of Life and Clinical Severity in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00319.
5. Sampogna F, Fania L, Mazzanti C, et al. The Broad-Spectrum Impact of Hidradenitis Suppurativa on Quality of Life: A Comparison with Psoriasis. *Dermatology* 2019;235:308-4.

# Survey ADOI su prescrizione di farmaci biologici e vaccino anti COVID-19

Riccardo Sirna,<sup>1</sup> Luca Fania,<sup>2</sup> Gaia Moretta,<sup>2</sup> Francesca Sampogna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grosseto; <sup>2</sup>Istituto Dermopatico dell'Immacolata IDI-IRCCS, Roma, Italia

La compatibilità tra farmaci biologici e vaccini anti COVID-19 è un tema di grande attualità. Poiché nessuno dei vaccini anti COVID-19 disponibili in Italia è ottenuto da virus vivi attenuati, non ci sono controindicazioni assolute per la loro somministrazione in pazienti in terapia con farmaci biologici.

Attualmente in Italia sono approvate numerose classi di farmaci biologici per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica con differenti meccanismi d'azione e schemi terapeutici: farmaci anti TNF-alfa (etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), farmaci anti IL-12/23 (ustekinumab), farmaci anti IL-17 (secukinumab e ixekizumab) ed anti IL-17 R (brodalumab), farmaci anti IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab). Questi farmaci sono considerati immunomodulanti in quanto inibiscono in maniera specifica solo determinate citochine coinvolte nel pathway TH1- Th17 responsabile della patogenesi della psoriasi. L'adalimumab, farmaco anti TNF-alfa è ad oggi anche l'unico farmaco biologico approvato per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa.

La *National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force*, tra le raccomandazioni per il trattamento della psoriasi in epoca COVID,<sup>1</sup> include quella di somministrare la vaccinazione nei pazienti in trattamento con farmaci biologici, sulla base dell'evidenza che in questi pazienti non sono stati registrati degli eventi avversi da vaccinazione.

L'*Hidradenitis Suppurativa Foundation* raccomanda di non sospendere i farmaci biologici in vista del vaccino (<https://www.hs-foundation.org/hs-covid-19-vaccine>, last accessed on Nov 16<sup>th</sup>, 2021).

Anche le raccomandazioni americane consigliano di non sospendere o di non modificare la posologia dei farmaci biologici dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche come psoriasi, artrite psoriasica e idrosadenite suppurativa (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/COVID-19-Guidance>, last accessed on Nov 16<sup>th</sup>, 2021).

Per quanto riguarda il trattamento della dermatite atopica moderata-severa, l'unico farmaco biologico approvato in Italia è il dupilumab, inibitore del recettore dell'IL-4 e dell'IL-13, citochine chiave del pathway TH2. La *National Eczema Association* ha dichiarato che la dermatite atopica non è considerata una controindicazione al vaccino (<https://nationaleczema.org/ask-the-eczema-covid-19-vaccine/>, last accessed on Nov 16<sup>th</sup>, 2021) e la task force europea ha affermato che il dupilumab a differenza

degli altri farmaci immunosoppressori (metotrexato, azatioprina) e dei nuovi farmaci inibitori delle JAK non sembra ridurre la risposta al vaccino.<sup>2</sup> Anche per il trattamento dell'orticaria cronica idiopatica i dermatologi utilizzano nelle forme severe un farmaco biologico, l'omalizumab, farmaco biologico anti IgE. Non ci sono controindicazioni all'utilizzo dei vaccini durante la terapia con omalizumab, tranne nei pazienti che hanno avuto storia di anafilassi per precedenti vaccinazioni.

Il problema si pone, però, quando si deve decidere in quale momento sia opportuno somministrare il vaccino e se sia necessario o meno interrompere la terapia con farmaci biologici per un certo periodo, considerando che i vari farmaci biologici hanno emivite e posologia diverse: alcuni farmaci sono somministrati settimanalmente o ogni 2 settimane, altri ogni 8-12 settimane. Attualmente non esistono linee guida al riguardo. Anche le raccomandazioni della *National Psoriasis Foundation Task Force* lasciano la questione aperta: "Si raccomanda che i pazienti che devono ricevere un vaccino COVID-19 a mRNA continuino le loro terapie biologiche o orali per la psoriasi e/o l'artrite psoriasica nella maggior parte dei casi. Si raccomanda un processo decisionale condiviso tra medico e paziente riguardo all'uso delle terapie sistemiche durante la pandemia".

I dermatologi si sono dunque trovati a dover operare scelte sulla base delle proprie conoscenze e delle loro esperienze in situazioni analoghe, in attesa di indicazioni più precise.

Abbiamo quindi pensato di effettuare un sondaggio in un gruppo di dermatologi ADOI per raccogliere informazioni sul loro comportamento riguardo a farmaci biologici e vaccino anti COVID-19. In particolare, è stato chiesto quanto tempo venisse fatto intercorrere tra la somministrazione del farmaco biologico e quella del vaccino.

Abbiamo inviato il questionario tra il 20 e il 25 maggio 2021, tramite l'applicazione Moduli Google, a 56 dermatologi, 12 dei quali hanno dichiarato di non prescrivere farmaci biologici. Abbiamo quindi raccolto dati su 44 dermatologi, 20 donne e 24 uomini. Le caratteristiche dei partecipanti sono descritte nella Tabella 1. Il campione comprendeva medici di diverse fasce di età, di diverse aree geografiche e che esercitavano la pratica clinica in strutture di diverso tipo. I farmaci biologici erano prescritti da quasi tutti gli specialisti per la psoriasi e la dermatite atopica, dall'81.8% per l'idrosadenite suppurativa e dal 70.5% per l'orticaria cronica. Riguardo al momento d'inizio del farmaco biologico

**Corrispondente:** Francesca Sampogna, Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS, via Monti di Creta 104, 00167, Roma, Italia.  
E-mail: fg.sampogna@gmail.com

rispetto al vaccino (Figura 1), il 34.1% dermatologi riportava di iniziare ugualmente il farmaco, il 38.6% di iniziarlo dopo la prima dose e il 27.3% di attendere il completamento del ciclo vaccinale primario. Il tempo raccomandato tra la somministrazione del farmaco biologico e il vaccino per chi era già in terapia è stato analizzato separatamente per le varie classi di farmaco (Figura 2). In generale, la maggior parte dei dermatologi raccomandava un periodo di 1-2 settimane tra la somministrazione del vaccino e quella del farmaco biologico. Per tutte le classi di farmaco, tra il 23% e il 33% dei dermatologi raccomandava semplicemente di non far coincidere le due somministrazioni. Un intervallo maggiore (3-4 settimane) era raccomandato più frequentemente per gli anti IL-23. Invece un intervallo inferiore (1-6 giorni) era raccomandato soprattutto per gli anti IL-4/IL-13.

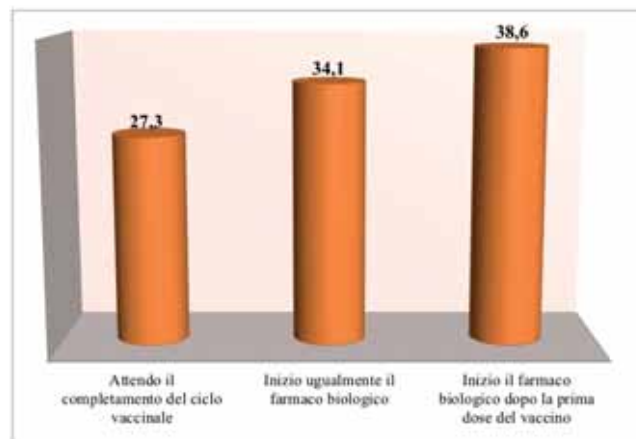
La variabilità dell'intervallo di somministrazione suggerito da parte dei dermatologi tra il vaccino ed il farmaco biologico sicuramente è stato influenzato dalle diverse posologie ed emivite dei farmaci. Il maggior intervallo di 2-3 settimane tra la somministrazione del vaccino e dei farmaci anti IL-23 può essere attribuito al fatto che i farmaci anti IL-23 sono somministrati ogni 8 settimane (nel caso del guselkumab) o ogni 12 settimane (nel caso di risankizumab e tildrakizumab) e hanno un'emivita più lunga rispetto ai farmaci anti TNF-alfa ed anti IL-17.

Una percentuale più bassa di dermatologi ha suggerito invece di ritardare la somministrazione del dupilumab nei pazienti affetti da dermatite atopica; la maggior parte dei dermatologi in tal caso suggeriva solo di non far coincidere la somministrazione del farmaco con quella del vaccino.

Questa differenza rispetto ai farmaci della psoriasi può essere dovuta al fatto che il dupilumab agisce solo sul pathway TH2 e non ha effetto immunomodulante, pertanto soprattutto nella fase iniziale della campagna vaccinale, vi era la percezione che i farmaci per la psoriasi e per l'artrite psoriasica che agiscono sul pathway TH1

potessero avere un maggior effetto sul sistema immunitario e ridurre parzialmente la risposta vaccinale.

In conclusione, sarebbero auspicabili delle raccomandazioni sulla tempistica nella somministrazione del farmaco biologico e del vaccino anti-COVID-19 nei pazienti dermatologici, che potrebbero essere redatte dagli esperti italiani coinvolti in questo campo e dalle associazioni dermatologiche italiane.

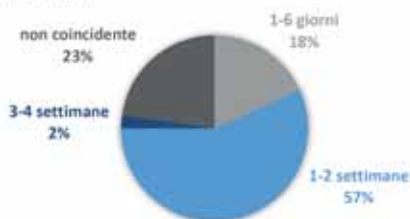


**Figura 1. Percentuali di risposta alla domanda “Come si comporta con i pazienti che devono iniziare un farmaco biologico e sono in attesa di ricevere il vaccino?”.**

**Tabella 1. Descrizione delle caratteristiche dei 44 dermatologi che hanno partecipato alla survey.**

|                  |   | n  | %    |
|------------------|---|----|------|
| Sesso            | Femmina   | 20 | 45.5 |
|                  | Maschio   | 24 | 54.5 |
| Anni di attività | <10   | 11 | 25.0 |
|                  | 10-19   | 8  | 18.2 |
|                  | 20-29   | 7  | 15.9 |
|                  | ≥30   | 18 | 40.9 |
| Area geografica  | Nord  | 6  | 13.6 |
|                  | Centro  | 23 | 52.3 |
|                  | Sud   | 15 | 34.1 |
| Lavoro presso    | ASL   | 9  | 20.5 |
|                  | IRCCS   | 6  | 13.6 |
|                  | Ospedale territoriale                               | 18 | 40.9 |
|                  | Struttura universitaria                             | 8  | 18.2 |
|                  | Studio privato/clinica privata                      | 3  | 6.8  |
| Prescrive:       | Farmaci biologici per psoriasi                      | 42 | 95.5 |
|                  | Farmaci biologici per idrosadenite suppurativa      | 36 | 81.8 |
|                  | Farmaci biologici per dermatite atopica             | 42 | 95.5 |
|                  | Farmaci biologici per orticaria cronica             | 31 | 70.5 |
|                  | Farmaci biologici per altre malattie dermatologiche | 7  | 15.9 |
|                  | Anti TNF-alfa per psoriasi                          | 42 | 95.5 |
|                  | Anti IL-17 per psoriasi                             | 41 | 93.2 |
|                  | Anti IL-12/23 per psoriasi                          | 38 | 86.4 |
|                  | Anti IL-23 per psoriasi                             | 39 | 88.6 |
|                  | Anti IL-4/IL-13 per dermatite atopica               | 42 | 95.5 |

## ANTI TNF-ALFA



Scelta dipesa dal tipo di vaccino: 5 (11.4%)

## ANTI IL-17



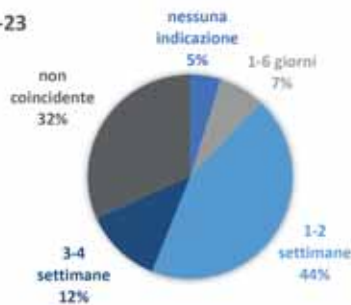
Scelta dipesa dal tipo di vaccino: 5 (11.4%)

## ANTI IL-12/23



Scelta dipesa dal tipo di vaccino: 3 (6.8%)

## ANTI IL-23



Scelta dipesa dal tipo di vaccino: 7 (15.9%)

## ANTI IL-4/IL-13



Scelta dipesa dal tipo di vaccino: 5 (11.4%)

## Bibliografia

1. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2-Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1254-68.
2. Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e308-11.

Figura 2. Prevalenza di risposta alla domanda “Nei pazienti già in terapia con farmaco biologico, quale periodo di tempo ha indicato al paziente fra la somministrazione del farmaco e del vaccino?”.

## DERMATITE ATOPICA

## Strategie terapeutiche innovative nella dermatite atopica: verso una rivoluzione?

Elena Pezzolo,<sup>1,2</sup> Luigi Naldi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Gruppo Italiano per la ricerca epidemiologica in dermatologia (GISED), Bergamo; <sup>2</sup>Dipartimento di dermatologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italia

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da un'importante componente genetica e da influenze ambientali: da tale commistione deriva un'eterogeneità fenotipica per cui la DA può essere considerata una sindrome.<sup>1</sup> L'eterogeneità della DA si evidenzia in vari aspetti, come ad esempio l'età di insorgenza, le forme associate o meno ad atopia, l'etnia, o le varianti fenotipiche. Fattori comuni tra i vari fenotipi di DA sono l'alterata regolazione immunologica, caratterizzata da un'inflammatione di tipo 2, la disfunzione della barriera cutanea e la disbiosi del microbioma.<sup>2</sup> La DA ha una prevalenza maggiore nei bambini, circa del 15-30%, ma può colpire tutte le fasce d'età. La sua incidenza è in aumento di quasi 3 volte nell'ultima decade, con un impatto sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti superiore ad altre malattie dermatologiche, come ad esempio la psoriasi.<sup>3</sup> Il prurito svolge un ruolo chiave, rappresenta un sintomo invalidante, che in più della metà dei pazienti con DA in forma moderata-severa determina la riduzione del QoL, l'aumento dell'ansia e della depressione, il peggioramento della quantità e della qualità delle ore di sonno, e la perdita di ore di lavoro.<sup>4</sup> I pazienti con DA moderata-severa riportano nell'80% dei casi la presenza di una o più comorbidità, sia atopiche (ad esempio, asma, allergie alimentari e allergie stagionali) che non atopiche (ad esempio, disturbi mentali e comportamentali).

Le forme lievi di DA sono generalmente trattate con farmaci topici steroidei, efficaci nel controllo della fase acuta (*flare*) di malattia, e nella prevenzione delle recidive e del prurito. Tuttavia, il loro utilizzo nel trattamento a lungo termine della DA non è raccomandato per i possibili effetti collaterali, e per la scarsa aderenza dei pazienti al trattamento.<sup>5</sup> In caso di refrattarietà della DA al trattamento con farmaci topici steroidei, è possibile ricorrere all'impiego dei farmaci inibitori topici della calcineurina, efficaci nel controllo della fase acuta della DA e nella terapia di mantenimento, e nel trattamento di aree cutanee sensibili, come ad esempio il volto. Tuttavia, il loro impiego nel trattamento a lungo termine della DA non è raccomandato.<sup>5</sup>

Nelle forme moderate-severe di DA refrattarie al trattamento con farmaci topici, è raccomandato l'impiego di farmaci sistemici ad attività antinfiammatoria, come i farmaci immunosoppressori ciclosporina (farmaco label), i farmaci corticosteroidi sistemici, il methotrexate, l'azatioprina, il micofenolato (farmaci non label),

e il dupilumab.

Per molti anni i farmaci steroidei sistemici hanno rappresentato l'unica opzione terapeutica della DA moderata-severa, pur essendo il loro impiego a lungo termine gravato da effetti collaterali quali, ad esempio, il diabete, l'osteoporosi, e la sindrome di Cushing.<sup>6</sup> Negli anni che hanno anteceduto l'introduzione del dupilumab nel 2017, si è assistito ad una progressiva riduzione dell'impiego della ciclosporina e dell'azatioprina a vantaggio di un sempre maggior utilizzo del methotrexate, farmaco ben tollerato sia nel paziente adulto che in quello anziano. Tali farmaci, tuttavia, pongono diversi problemi di cura non solo per le specifiche controindicazioni assolute e relative, ma anche per la mancanza di dati sul loro profilo di efficacia e di sicurezza nell'impiego a lungo termine. Il methotrexate, ad esempio, può indurre astenia, nausea, malessere; la ciclosporina, unico farmaco sistemico approvato in Europa per il trattamento della DA moderata-severa, non è raccomandato, tuttavia, nel trattamento a lungo termine poiché può causare l'aumento del rischio di infezioni, di cefalea, di parestesie e di altri effetti collaterali non gravi, ma che possono indurre il paziente ad interrompere il trattamento. Un altro problema che pongono tali farmaci è quello delle interazioni farmacologiche: la ciclosporina, ad esempio, è di difficile impiego nelle donne giovani che assumono contraccettivi orali, poiché ne può ridurre l'efficacia, mentre il methotrexate e l'azatioprina sono teratogeni, ed entrambi possono essere gravati da effetti collaterali dovuti all'interazione con farmaci di comune impiego. Inoltre, tali farmaci possono indurre importanti effetti collaterali noti, come ad esempio il danno d'organo o l'ipertrofia gengivale fino allo stadio irreversibile, nel caso della ciclosporina, che richiedono il monitoraggio attraverso esami di laboratorio e mediante un'attenta osservazione del paziente nel tempo.

Mentre tali trattamenti sistemici convenzionali rappresentano terapie non specifiche della DA, con il limite di essere utilizzabili a breve termine per il basso profilo di sicurezza, il miglioramento delle conoscenze del meccanismo patogenetico della malattia ha facilitato lo sviluppo di approcci terapeutici selettivi verso specifiche citochine con un ruolo importante nella risposta infiammatoria mediata dai linfociti T helper (Th)2, come la interleuchina (IL)-4 e l'IL-13.<sup>7</sup> Il dupilumab è stato il primo di questi trattamenti ad aggiungersi all'elenco delle terapie sistemiche della DA moderata-

**Corrispondente:** Elena Pezzolo, Ospedale San Bortolo, Viale Ferdinando Rodolfi 37, Vicenza, Italy.  
Tel. +0444757130.  
E-mail: elena.pezzolo@gmail.com



ta-severa, e molti trattamenti sono ora disponibili per la DA nell'adulto, come il farmaco biologico tralokinumab, disponibile in forma iniettabile come il dupilumab, e le piccole molecole inibitori della Janus chinasi (JAK) baricitinib, abrocitinib, a upadacitinib, disponibili in formulazione orale.<sup>7</sup> Altre molecole dirette contro citochine come l'IL-31, l'IL-22 e l'OX-40 sono, inoltre, in fase di studio.

L'IL-13 è una citochina leader nell'infiammazione cronica cutanea della DA. Come dimostrato da recenti studi, l'IL-13 è iperespressa nella cute dei pazienti affetti da DA, e vi è una relazione diretta tra la quantità di IL-13 rilevata e la severità di malattia. Il dupilumab è un anticorpo monoclonale umano che blocca la trasduzione del segnale dell'IL-4 e dell'IL-13.<sup>8</sup> Rispetto ai farmaci convenzionali sistemici, non è immunosoppressore ma immunomodulatore, ha un'ottima tollerabilità (può indurre rari effetti collaterali come, ad esempio, la congiuntivite), non induce tossicità d'organo, non ha controindicazioni e non richiede esami di laboratorio nel follow-up. A differenza dei farmaci sistemici convenzionali il cui supporto scientifico di efficacia e sicurezza è modesto, nel caso del dupilumab esistono diversi studi randomizzati e controllati, sia nell'adulto che nel bambino e nell'adolescente, che ne dimostrano un ottimo profilo di efficacia e di sicurezza sia nel breve che nel lungo termine.

A giugno 2021 tralokinumab ha ricevuto l'approvazione da parte dell'European Medicine Agency (EMA) per il trattamento della DA moderata-severa dell'adulto.<sup>9</sup> Tralokinumab è il primo anticorpo monoclonale umano ad alta affinità che lega selettivamente l'IL-13 bloccandone il signaling. Nei trials clinici di fase III, l'azione mirata di tralokinumab sull'IL-13 ha mostrato di ridurre, nei pazienti affetti da DA, il livello di infiammazione, di migliorare i marcatori d'integrità della barriera cutanea, di migliorare la disbiosi del microbioma cutaneo riducendo la colonizzazione da parte di *Staphylococcus Aureus* fino a 10 volte, e di ridurre in maniera statisticamente significativa il sintomo prurito già dalla seconda settimana di trattamento. I dati dei trials clinici sull'efficacia mostrano che 1 paziente su 4 in monoterapia con tralokinumab, e 1 paziente su 2 in terapia combinata con topici steroidei, raggiunge a 16 settimane una clearance cutanea completa o quasi completa. I dati degli studi clinici di estensione fino a 52 settimane hanno mostrato che il trattamento della DA con tralokinumab è efficace nel lungo termine sia quando il tralokinumab è utilizzato in monoterapia sia quando esso è associato a topici steroidei. Gli eventi avversi più comuni riportati comprendono le infezioni delle vie aeree superiori e la congiuntivite, ma il profilo di sicurezza a lungo termine del farmaco è alto, e non richiede monitoraggio degli esami di laboratorio.

Gli inibitori delle JAK upadacitinib, baricitinib, e abrocitinib, sono piccole molecole che inibiscono l'enzima JAK allo scopo di modulare un gruppo di citochine coinvolte nella fisiopatologia della DA, tra cui le IL-4, IL-13 e IL-31.<sup>10</sup> Gli inibitori delle JAK hanno mostrato una rapidità d'azione superiore rispetto agli altri farmaci come il dupilumab, e, nel caso di upadacitinib e di abrocitinib, hanno mostrato superiorità al dupilumab anche in termini di efficacia. Gli inibitori delle JAK sono quindi farmaci promettenti, per quanto potrebbero causare, soprattutto in fase iniziale, problemi di tolleranza, come cefalea e nausea, e che a differenza dei farmaci biologici per la DA, richiedono il controllo periodico con analisi del sangue. Essi hanno un meccanismo d'azione meno

selettivo rispetto ai farmaci biologici dupilumab e tralokinumab, e si potrebbero per questo definire "farmaci ad ampio spettro". Hanno tuttavia il vantaggio di essere farmaci più flessibili, poiché la terapia orale può essere somministrata per brevi periodi modulandola in maniera più precisa in base alle caratteristiche del paziente. Non esistono trials clinici di confronto diretto tra i tre farmaci inibitori delle JAK, ma come emerge dagli studi di metanalisi, upadacitinib sembra essere l'inibitore di JAK più efficace.<sup>11</sup>

L'introduzione di opzioni terapeutiche innovative per la DA, alcune altamente selettive, sta determinando una svolta simile a quella conosciuta da altre patologie dermatologiche, come la psoriasi, nelle decadi precedenti. Scienza e ricerca negli ultimi dieci anni hanno fatto grandi progressi individuando l'origine patogenetica della DA, e consentendo di sviluppare soluzioni terapeutiche mirate e utilizzabili nel lungo termine. Le nuove terapie offrono il vantaggio di avere pochi effetti collaterali, hanno un buon profilo di efficacia nel lungo termine, e non causano interazione con gli esami di laboratorio. Le terapie innovative possono migliorare sensibilmente la qualità di vita dei pazienti affetti da DA moderata-severa, e permettere di pianificare trattamenti personalizzati che riflettano processi decisionali condivisi, permettendo di ottimizzare il management e gli esiti a lungo-termine della malattia.

## Bibliografia

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-60.
2. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00164.
3. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00161.
4. Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:239-50.
5. Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017;233:333-43.
6. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol* 2018;178:768-75.
7. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, et al. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs* 2020; 80:1041-52.
8. Gooderham MJ, Chih-Ho Hong H, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:S28-36.
9. Adtralza (tralokinumab) EMA SmPC. June 2021.
10. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:181-92.
11. Silverberg JI, Thyssen P, K Fahrbach K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:1797-810.

## DERMOSCOPIA

# Terminologia e criteri dermoscopic delle patologie non-tumorali (dermatologia generale): un nuovo “sistematico” inizio targato *International Dermoscopy Society*

Enzo Errichetti

*Clinica Dermatologica, Ospedale Universitario “Santa Maria della Misericordia”, Udine, Italia*

La dermoscopia è una tecnica diagnostica economica e di facile applicazione che è divenuta nel corso degli anni una parte fondamentale del puzzle diagnostico nell’ambito delle neoplasie cutanee.<sup>1</sup> Tale posizione è stata raggiunta anche grazie ai numerosi studi pubblicati in Letteratura con un adeguato livello di evidenza, specialmente sul melanoma e sul carcinoma basocellulare.<sup>1</sup> La diffusione di questa tecnica diagnostica nell’oncologia dermatologica è stata facilitata anche dalla disponibilità di un approccio sistematico e omogeneo, frutto di vari documenti di consenso pubblicati da esperti sotto l’egida dell’*International Dermoscopy Society*.<sup>2</sup>

Nel corso degli ultimi anni l’esame dermoscopic ha mostrato di poter essere impiegato anche per l’analisi di dermatosi non tumorali (dermatologia generale), includendo malattie infiammatorie, infettive e infiltrative, con la possibilità di ridurre il numero di biopsie eseguite nella pratica clinica.<sup>3,4</sup> Tuttavia, diverse limitazioni hanno impedito fino ad ora che la dermoscopia acquisisse un ruolo routinario nell’ambito della dermatologia generale, tra cui la disponibilità di pochi studi con un significativo livello di evidenza e l’assenza di un approccio sistematico validato.<sup>3,5</sup> Quest’ultima carenza ha portato i ricercatori attivi nel campo della dermoscopia delle dermatosi non tumorali a parlare “lingue” diverse con l’utilizzo di termini differenti per riferirsi ad uno stesso parametro dermoscopic.<sup>5</sup>

Al fine di far fronte a questa problematica l’*International Dermoscopy Society* ha rilasciato un documento di consenso riguardo i criteri di base e la terminologia da utilizzare nella dermoscopia applicata alla dermatologia generale.<sup>5</sup> Nella procedura di consenso è stata utilizzata la metodica *Delphi*, un metodo iterativo che si svolge attraverso due o più fasi (rounds) di valutazione delle opinioni di un gruppo di esperti al fine di raggiungere un’opinione più completa e condivisa.<sup>5</sup> Nel caso in questione è stato raggiunto un consenso su cinque parametri dermoscopic basali che costituiscono pertanto i criteri da valutare ogniqualvolta si analizza una dermatosi non tumorale: (I) vasi (includendo forma e distribuzione), (II) squame (includendo colore e distribuzione), (III) reperti follicolari, (IV) “altre strutture” (vale

a dire reperti non classificabili nei precedenti parametri) (includendo colore e forma) e (V) “clues specifici” (ossia strutture dermoscopic specifiche per una singola dermatosi).<sup>5</sup> Ciascuno di questi parametri prevede diverse variabili: ad esempio, per quanto riguarda i vasi sono state identificate quattro variabili per la forma (puntiformi, lineari, lineari con ramificazioni e lineari ricurvi) e cinque variabili per la distribuzione (uniforme, in cluster, periferica, reticolare ed aspecifica).<sup>5</sup> Pertanto il pattern vascolare della psoriasi viene descritto come caratterizzato da vasi puntiformi uniformi, mentre quello della rosacea come composto da vasi lineari distribuiti in un pattern reticolare.<sup>5</sup>

In conclusione, questo documento di consensus rappresenta un passo in avanti per rendere più riproducibile l’utilizzo della dermoscopia nel campo della dermatologia generale al fine di facilitare la realizzazione di studi sistematici e omogenei sull’argomento ed aumentare l’uso di tale tecnica nella pratica clinica routinaria.

## Bibliografia

1. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
2. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/ dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1093-106.
3. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6:471-507.
4. Errichetti E. Dermoscopy of Inflammatory Dermatoses (Inflammoscopy): An Up-to-Date Overview. *Dermatol Pract Concept* 2019;9:169-80.
5. Errichetti E, Zalaudek I, Kittler H, et al. Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): an expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol* 2020;182:454-67.

**Corrispondente:** Enzo Errichetti, Clinica Dermatologica, Ospedale Universitario “Santa Maria della Misericordia”, Piazzale Santa Maria della Misericordia 15, 33100-Udine, Italia.  
Tel.: +39.0432559822.

## SKIN FAILURE

# La “skin failure”

Davide Melandri, Michela Venturi

*SOC Centro Grandi Ustionati/Dermatologia Cesena (Forlì), AUSL Romagna, Italia*

Mentre è sufficientemente chiaro e stabilito che la cute sia un organo del corpo, altrettanto non si può affermare sul fatto che possa andare incontro ad uno stato di insufficienza. L'insufficienza cutanea (skin failure) è un termine usato in molti articoli ma non è stato ancora univocamente definito.<sup>1</sup> Si tratta di uno stato di disfunzione dell'apparato tegumentoso provocato da diverse condizioni cliniche non esclusivamente dermatologiche, può insorgere acutamente, rispecchiare una condizione cronica o “terminale” (end-stage ulcer). Può rappresentare un'emergenza e richiedere un approccio multidisciplinare e intensivo.<sup>2</sup> In questo caso si fa riferimento ad una “Acute Skin Failure” che nella letteratura dermatologica,<sup>3</sup> classicamente viene descritta come il fallimento della funzione di barriera meccanica, l'incapacità di mantenere il normale controllo della temperatura, l'impossibilità di prevenire la perdita transcutanea di fluidi, elettroliti e proteine con conseguente squilibri idroelettrolitici.<sup>2,3</sup> Non è meno grave delle disfunzioni di altri organi come l'insufficienza cardiaca, polmonare, renale o epatica.<sup>2-19</sup>

Vi è poi un ampio capitolo della letteratura più orientata al “wound care” che ha richiamato il termine “skin failure” associandolo ad aspetti di cronicità, anche per perdite di sostanza regionali o localizzate come le ulcere da pressione sia nel paziente critico che nel fine vita, generando confusione linguistica nell'uso dei termini.<sup>4-10</sup> Il concetto di insufficienza cutanea è stato ridefinito nella letteratura sulle ulcere da pressione come “un evento in cui la cute e il tessuto sottostante muoiono a causa dell'ipoperfusione che si verifica in concomitanza con una grave disfunzione o fallimento di altri organi”.<sup>1</sup> In condizioni normali la cute riceve fino a un terzo del volume di sangue circolante. In corso di insufficienza multiorgano (MOF) o sindrome da disfunzione multiorganica (MODS) è presente un alto rischio di ipoperfusione, risultante da disfunzione microvascolare, shunts, aumento della richiesta di ossigeno e vasocostrizione, che possono essere intensificati quando la MOF si verifica in concomitanza con la sepsi.<sup>11</sup>

Alcuni autori sostengono che le lesioni da pressione siano una forma di insufficienza cutanea,<sup>5,7</sup> altri ritengono che le lesioni da pressione e l'insufficienza cutanea siano entità separate dal momento che ascrivono la skin failure a carico dell'intero organo cute,<sup>11,12</sup> inoltre c'è chi propone che il cedimento cutaneo, inteso come ridotta resistenza dei tessuti, rappresenti il denominatore comune tra le lesioni che si verificano in prossimità della morte, le lesioni da pressione inevitabili e il deterioramento della pelle legato all'ischemia dei tessuti come anche per le lesioni vascola-

ri.<sup>7,13</sup> Inoltre, ci sono altri cambiamenti della cute come bolle, chiazze e gangrena che si verificano in concomitanza con il processo di morte, o in caso di malattie croniche avanzate, vascolari o grave stress fisiologico.<sup>7</sup> Pertanto l'insufficienza cutanea potrebbe essere considerata non solo in situazioni terminali, ma anche in malattie croniche avanzate e nei contesti di terapia intensiva dove la fisiologia è acutamente alterata e le lesioni da pressione appaiono inevitabili.<sup>7</sup> Quindi la skin failure rappresenterebbe uno stato in cui la tolleranza del tessuto è così compromessa che le cellule non possono più sopravvivere in zone danneggiate a causa di ipossia, stress meccanici locali, alterato apporto di sostanze nutritive, accumulo di prodotti metabolici tossici, danno da ischemia/riperfusion. In questo scenario, il cedimento dei tegumenti può verificarsi su prominenze ossee dove la cute e i tessuti sottostanti, compresi i muscoli, vengono stirati e sottoposti a pressione esterna. Nelle ulcere che si sviluppano in situazioni di instabilità emodinamica si sommano alterazioni fisiopatologiche quali edema, iperpermeabilità vascolare, vasocostrizione, ipossia, malattie mitocondriali e MODS concomitante.<sup>7</sup> Alla luce di queste considerazioni, l'insufficienza cutanea è stata classificata come acuta, cronica o dello stadio terminale.<sup>1</sup> L'insufficienza cutanea cronica è caratterizzata dalla morte dei tessuti che si verifica gradualmente per ipoperfusione in concomitanza con una malattia cronica, parallelamente a più comorbilità croniche che portano all'insufficienza d'organo. L'insufficienza cutanea dello stadio terminale si presenta alla fine della vita negli ultimi giorni o settimane prima della morte. L'insufficienza cutanea acuta (ASF) descrive lo stato di ipoperfusione che porta alla morte dei tessuti che si verifica contemporaneamente a una malattia critica come risultato dell'instabilità emodinamica dovuta alla compromissione di vari sistemi.<sup>1,13</sup> Ci sono studi,<sup>8,11,14</sup> che hanno identificato alcune condizioni che si associano alla skin failure come l'insufficienza epatica,<sup>14</sup> o il cedimento di due o più organi. Arteriopatia periferica, ventilazione meccanica maggiore di 72 ore, insufficienza respiratoria, insufficienza epatica e sepsi grave/ shock settico sono risultati essere dei significativi predittori indipendenti di ASF.<sup>13</sup>

Un'ulteriore confusione linguistica e concettuale si è palesata quando la lesione da pressione si verifica alla fine della vita. Per esempio, nel 1989 è stato introdotto il termine “Ulcer terminale di Kennedy” (KTU), descritta come un'ulcera da pressione che compariva settimane o mesi prima della morte.<sup>15</sup> Sono stati proposti altri termini per descrivere i cambiamenti dei tegumenti alla fine della vita, tra cui “decubitus ominosus” (termine utilizzato dal

**Corrispondente:** Michela Venturi, SOC Centro Grandi Ustionati/Dermatologia Cesena (Forlì), AUSL Romagna, Italia. E-mail: [michela.venturi@auslromagna.it](mailto:michela.venturi@auslromagna.it)

neurologo francese Jean-Martin Charcot che la descrisse nel 19° secolo) identificato poi nell'ulcera terminale di Kennedy; inoltre lesione tissutale terminale di Trombley-Brennan (TB-TTI), 3:30 syndrome, cambiamenti cutanei della fine della vita (Skin Changes at Life's End, SCALE) e skin failure.<sup>20,21</sup> Il National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) distingue tra loro e descrive separatamente queste lesioni nel fine vita e definisce in generale una lesione da pressione inevitabile come quella che si sviluppa anche se sono stati ritenuti appropriati gli interventi adottati dopo valutazione delle condizioni cliniche del paziente e dei fattori di rischio per lesioni da pressione.<sup>11</sup> È stato concordato che ci sono situazioni e condizioni di comorbidità che possono rendere inevitabile lo sviluppo di lesioni da pressione, come l'instabilità emodinamica che peggiorerebbe con il movimento fisico, l'incapacità di mantenere lo stato di nutrizione e idratazione; pertanto ci sono altri meccanismi diversi oltre allo sfregamento e la pressione.<sup>11</sup> Oltre a ciò, il Panel ha affermato che tutte le lesioni da pressione inevitabili si verificano a causa di una combinazione di vari fattori. I fattori intrinseci associati al verificarsi di lesioni da pressione includono l'immobilità, malattie croniche, deficit cognitivi, malnutrizione, invecchiamento e l'uso di alcuni farmaci. I fattori estrinseci comprendono la pressione (in siti anatomici definiti), le forze di trazione e l'umidità.<sup>11</sup>

Gli autori del presente articolo, specialisti nell'ambito di un'unità di terapia intensiva dermatologica/centro grandi ustionati, ritengono che sarebbe utile distinguere tra una forma acuta e una cronica di skin failure. In particolare, consideriamo appropriato il termine "acute skin failure" quando il paziente presenta un'insufficienza primitivamente cutanea, coinvolgente una porzione estesa della superficie corporea, tale per cui la cute non è in grado di svolgere le sue funzioni fisiologiche,<sup>12</sup> come nel caso di ustioni maggiori o necrosi epidermica tossica (TEN), a cui può secondariamente seguire una progressiva disfunzione di altri organi nell'am-

bito della fisiopatologia e delle complicanze seguenti alla malattia cutanea primitiva (TEN, Figura 1). Se al contrario il paziente critico sviluppa una MODS o MOF, la conseguente ipoperfusione a carico anche del distretto cutaneo (sommata all'invecchiamento e ai danni strutturali cutanei dovuti a patologie croniche come il diabete) può generare un cedimento cutaneo localizzato;<sup>5,11</sup> in questo caso sarebbe auspicabile usare un termine diverso da skin failure per evitare confusioni ed esprimere il concetto fisiopatologico differente che sottende ad ogni specifica situazione.<sup>9</sup> In alternativa, in questi casi sarebbe più utile riferirsi ad una skin failure localizzata e secondaria (Figura 2), ben diversa da una skin failure acuta estesa e primitiva. L'insufficienza cronica dell'organo cutaneo invece può essere assimilata alla insufficienza cronica di altri organi quali, ad esempio, il rene o il cuore, con tutto il corredo sintomatologico di accompagnamento che per la cute può essere identificato nelle classiche ulcere croniche degli arti inferiori o in tutti i segni correlati all'invecchiamento dell'organismo. In questo senso il grado di insufficienza espresso dalla cute potrebbe essere un indicatore dello stato di salute o di compromissione dell'organismo<sup>19</sup> e identificativo del paziente cosiddetto "fragile";<sup>22</sup> con il progressivo allungamento della vita media non è insolito per i pazienti anziani fragili presentare vari gradi di insufficienza a carico di uno o più organi, come cuore o rene, ma è meno accettato che la pelle, l'organo più grande del corpo umano, possa essa stessa andare incontro in questi pazienti a un qualche grado di insufficienza.<sup>22</sup>

### La acute skin failure primitiva diffusa

Nell'ottica dermatologica, da noi condivisa, le cause di acute skin failure annoverano diversi disordini dermatologici primitivi: ustioni, eritema idrostatico, connessa a dermatite atopica, seborroica, da contatto, psoriasi, pitiriasi rubra pilaris, eruzione



Figura 1 A,B. Skin failure acuta primitiva diffusa in una paziente con necrosi epidermica tossica.



Figura 2. Lesioni da decubito. A) in una paziente mielolesa con lesione da decubito del ginocchio sinistro, regione sovrapubica e gangrena secca dell'arto inferiore sinistro. B) lesione da decubito sacrale in una paziente critica con progressivo lungo ricovero per sepsi.

esfoliativa da farmaci, disturbi della cheratinizzazione (ittiosi lamellare, eritroderma ittiosiforme bollosa e non bollosa), linfoma cutaneo a cellule T, GVHD (malattia del trapianto contro l'ospite); Sindrome di Stevens-Johnson, TEN; psoriasi pustolosa acuta generalizzata; disturbi immunitari quali pemfigo volgare e foliaceo; malattie infettive come SSSS (Staphylococcal scalded skin syndrome), esantemi virali febbrili.<sup>2</sup>

Molteplici sono le ripercussioni sistemiche. L'infiammazione cutanea persistente porta a una marcata vasodilatazione periferica e ad un aumento del flusso sanguigno cutaneo, clinicamente evidente come eritema scarlatto diffuso e edema, particolarmente evidente nei casi di eritrodermia cronica di lunga durata. Inoltre, è presente un aumento del volume di sangue e della gittata cardiaca, che può compromettere un sistema cardiovascolare già precario con conseguenze insufficienza cardiaca ad alta portata. Vi è un'alterazione della termoregolazione, infatti l'ipotermia è un evento molto comune; all'opposto, nei pazienti con estese lesioni cutanee ci può essere febbre anche in assenza di infezione. Come meccanismo di compenso alle perdite di calore, si verifica un aumento del metabolismo basale. Nella metà dei casi si instaura uno stato iperglicemico con glicosuria, derivante dalla pancreatite associata e dalla diminuzione della secrezione di insulina, insulino-resistenza, stress e infezione. Il metabolismo alterato del glucosio aumenta le perdite caloriche esaurendo le proteine dei tessuti come fonte di energia. Il brivido rappresenta un meccanismo di compenso per l'ipotermia e determina anche un alto consumo di energia. La skin failure si associa inoltre a squilibri di fluidi ed elettroliti per un aumento delle perdite idriche transcutanee a causa dell'alterazione della funzione di barriera e per traspirazione (proporzionale all'aumento del metabolismo basale)<sup>16</sup>. Ad esempio, pazienti adulti affetti da TEN a carico del 50% della superficie corporea hanno perdite medie giornaliere di liquidi pari a circa 3-4 litri. Se il riempimento volemico non è adeguato, si verifica una riduzione del volume intravascolare con disidratazione, riduzione della diuresi e formazione di urina iperosmolare. Parallelamente si osservano squilibri elettrolitici, livelli sierici elevati di urea e creatinina (uremia prerenale).<sup>2,17</sup> I pazienti con TEN e malattie bollose autoimmuni hanno, inoltre, una perdita extra di Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> nel liquido delle bolle. L'ipofosfatemia è una comune complicanza. I pazienti con psoriasi pustolosa generalizzata possono sviluppare ipocalcemia acuta secondaria a una grave ipoalbuminemia. Inoltre, vengono persi nutrienti, principalmente proteine e ferro, per perdita continua attraverso lo spargimento di squame, aumento del metabolismo basale, diminuzione della protidosintesi epatica, soprattutto nelle eritrodermie croniche. Il materiale normalmente perso per desquamazione cutanea ammonta a 500-1000 mg al giorno. Una desquamazione diffusa porta alla perdita di proteine di circa 20-30 g/m<sup>2</sup> BSA/die. Questa quantità varia a seconda della patologia di base, raggiungendo il picco massimo nella psoriasi, seguita dalle reazioni ai farmaci e dall'eczema. In presenza di lesioni cutanee essudative, la perdita combinata di proteine attraverso la trasudazione cutanea e dalle urine (azoto urinario derivato dall'ipercatabolismo) può ammontare a 150-200 g/die.<sup>2</sup> Nel complesso si rileva un bilancio azotato negativo, che nei casi di eritrodermia di lunga durata si può manifestare anche con un'evidente perdita di massa muscolare. Si osserva inoltre un alterato assorbimento e utilizzo del ferro e della vitamina B12. Un aumento del turno over cellulare dà luogo a carenza relativa di folati. Tutti questi fattori contribuiscono all'anemia. Gli edemi periferici sono comuni, per aumento delle perdite transcapillari e conseguente spostamento di fluidi negli spazi extravascolari, aumento significativo dei livelli di fattore di permeabilità vascolare (VPF) circolante e fattore di crescita endoteliale

vascolare (VEGF) nella psoriasi, nell'eczema e in altre cause di eritrodermia, ipoalbuminemia, insufficienza cardiaca associata, infiammazione derivante dalla malattia primaria della cute.<sup>2,18</sup> Anche il sistema immunitario è alterato, nella TEN si presentano linfopenia (90%), neutropenia (30%) e trombocitopenia (15%); inoltre sono comuni alterazioni della chemiotassi e fagocitosi dei granulociti e bassi livelli sierici di gamma globuline.<sup>2</sup> Questa condizione, associata al danno di barriera, facilita la colonizzazione e la penetrazione a livello sistemico di microrganismi commensali, esogeni ed endogeni (flora intestinale).<sup>2,17</sup> Si possono verificare anche complicanze polmonari come polmonite da aspirazione, sindrome da distress respiratorio (ARDS), edema polmonare (secondario alla perdita transcapillare o per ipercorrezione dell'ipovolemia). Inoltre, i pazienti possono sviluppare una trombosi venosa profonda per l'immobilizzazione prolungata, ulcere da stress per malattia cronica, ansia e insonnia associate. Nella fase di guarigione, le sequele possono coinvolgere cute (ipo o perpigmentazione, ipoidrosi, cicatrici), occhi (ectropion, entropion, cicatrici corneali, simblefaron, sindrome secca secondaria), membrane mucose (disfagia da stenosi esofagea, stenosi dell'uretra e fimosi, sinechie vaginali), capelli (alopecia cicatriziale) e unghie (linee di Beau, emorragie a scheggia, onicolisi distale, distrofia e caduta totale delle unghie).<sup>2,16</sup>

Il trattamento di una skin failure acuta dovrebbe avvenire in unità di cure intensive dermatologiche, come già propugnato dal Prof. René Touraine nel 1976.<sup>2</sup> Quando tali strutture non sono disponibili, i pazienti vengono indirizzati verso un centro grandi ustionati o reparti di terapia intensiva. Una prima valutazione della superficie cutanea interessata può essere eseguita applicando la "regola del nove".<sup>16</sup> I pazienti con SJS/TEN con scollamenti cutanei superiori al 10-30% della superficie corporea dovrebbero essere indirizzati verso un centro specialistico.<sup>16</sup> La valutazione della gravità di malattia aiuta nella pianificazione della gestione. Inoltre è fondamentale un monitoraggio dello stato emodinamico, del bilancio volemico quotidiano, dell'equilibrio elettrolitico e nutrizionale, prevenzione delle complicazioni (es. sepsi), identificazione rapida dei fattori di rischio e un'adeguata terapia topica e/o sistemica a seconda della patologia di base.<sup>2,16,17</sup> La temperatura ambientale dovrebbe essere mantenuta a 30°-32°C. Devono essere assicurati la detersione regolare e la rimozione delle croste dalla cavità orale e nasale, la cura degli occhi, dei genitali e della regione perianale.<sup>2</sup> È importante l'introduzione di una catetere endovenoso e di un catetere vescicale, inoltre è necessario valutare il posizionamento di un sondino nasogastrico in presenza di un grave coinvolgimento della mucosa orale per favorire l'introito alimentare per os e valutare lo svuotamento gastrico.<sup>2,16</sup> Il monitoraggio prevede una registrazione oraria della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria, della pressione sanguigna e dell'output urinario. La temperatura corporea ed il ristagno gastrico dovrebbero essere registrati ogni 3 o 4 ore. In questi pazienti i principali indicatori dello stato emodinamico sono la frequenza cardiaca, la diuresi e l'osmolarità urinaria. Una contrazione della diuresi può essere un indicatore di ipovolemia o sepsi.<sup>2</sup> Come in altre condizioni di shock, la perdita di liquidi intravascolari deve essere rimpiazzata rapidamente. Colloidi (albumina umana o plasma fresco congelato) e soluzione fisiologica sono i liquidi di scelta. Inoltre, deve essere somministrata nutrizione endovenosa ed enterale. Ad esempio i pazienti con TEN vengono spesso comparati ad un ustionato ed il fabbisogno di fluidi è stimato da 2/3 a 3/4 di quello dei pazienti con ustioni a carico della stessa superficie corporea,<sup>2</sup> indicativamente era stato proposto di considerare 2 ml di cristalloidi/Kg/% superficie corporea con scollamenti cutanei.<sup>16</sup> La nutrizione del

paziente deve essere ricca di proteine, 2-3 g/kg di peso corporeo al giorno negli adulti e 3-4 g/kg di peso corporeo al giorno nei bambini. Il ritardato svuotamento gastrico è una condizione frequente nel paziente acuto, a volte per tale ragione è necessario sospendere temporaneamente la nutrizione enterale.<sup>2</sup>

Per la prevenzione del rischio infettivo sono importanti misure come il lavaggio delle mani, la manipolazione asettica del paziente, l'uso di dispositivi di protezione con precauzioni da contatto. Dovrebbero essere eseguiti esami colturali dalle lesioni cutanee all'ingresso e periodicamente (anche a giorni alterni), per identificare precocemente possibili responsabili di infezioni. Una profilassi antibiotica in assenza di infezione evidente non è raccomandata.<sup>2,17</sup>

Una cute essudante e disepitelizzata dovrebbe essere gestita in modo conservativo. Nei pazienti con TEN, l'epidermide scollata è preferibilmente lasciata in sede. Agenti emollienti come garze oleate possono essere impiegate con funzione barriera ed antiaderente. Inoltre, sono disponibili i sostituti cutanei a base di collagene ed altre medicazioni biologiche come la cute omologa, la membrana amniotica e fogli epidermici allogenici o autologhi umani coltivati. Altre terapie includono farmaci anticoagulanti, sedativi come benzodiazepine o analgesici come oppiacei, gastroprotettori per prevenire le ulcere da stress, insulina in caso di iperglicemia. È indicata una cura oftalmica che prevede l'uso di cuscinetti protettivi per gli occhi, instillazione periodica di soluzione salina o lacrime artificiali e misure preventive per la formazione di sinechie. La terapia principale comunque è quella causale, ovvero l'identificazione della patologia di base con specifico trattamento mirato<sup>2,16</sup> (ad esempio in caso di reazione avversa a farmaci è fondamentale la sospensione del farmaco).

In conclusione, l'insufficienza cutanea acuta estesa costituisce un'emergenza dermatologica che richiede un approccio intensivo e multidisciplinare. Un'adeguata conoscenza della fisiopatologia e delle possibili complicanze di tale condizione, il monitoraggio di questi pazienti e l'ospedalizzazione in unità specializzate può ridurre l'alta morbilità e mortalità associate.<sup>2</sup>

## Bibliografia

- Langemo DK, Brown G. Skin fails too: acute, chronic, and end-stage skin failure. *Adv Skin Wound Care* 2006;19:206–11.
- Inamadar AC, Palit A. Acute skin failure: concept, causes, consequences and care. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:379–85.
- Irvine C. 'Skin failure'-a real entity: discussion paper. *J R Soc Med* 1991;84:412–3.
- Steinberg KE. Skin Failure: A Practical Concept when Properly Applied. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:570.
- Witkowski JA, Parish LC. The decubitus ulcer: skin failure and destructive behavior. *Int J Dermatol* 2000;39:894–6.
- Olshansky K. Classifying Skin Failure. *Adv Skin Wound Care* 2017;30:392.
- Levine JM. Unavoidable Pressure Injuries, Terminal Ulceration, and Skin Failure: In Search of a Unifying Classification System. *Adv Skin Wound Care* 2017;30:200–2.
- Dalgleish L, Campbell J, Finlayson K, Coyer F. Acute Skin Failure in the Critically Ill Adult Population: A Systematic Review. *Adv Skin Wound Care* 2020;33:76–83.
- Kottner J, Sigauo-Roussel D, Cuddigan J. From bed sores to skin failure: Linguistic and conceptual confusion in the field of skin and tissue integrity. *Int J Nurs Stud* 2019;92:58–9.
- Levine JM. Skin Failure: An Emerging Concept. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:666–9.
- Alvarez OM, Brindle CT, Langemo D, et al. The VCU Pressure Ulcer Summit: The Search for a Clearer Understanding and More Precise Clinical Definition of the Unavoidable Pressure Injury. *J Wound Ostomy Cont Nurs Off Publ Wound Ostomy Cont Nurses Soc* 2016;43:455–63.
- Olshansky K. Organ Failure, Hypoperfusion, and Pressure Ulcers Are Not the Same as Skin Failure: A Case for a New Definition. *Adv Skin Wound Care* 2016;29:150.
- Delmore B, Cox J, Rolnitzky L, et al. Differentiating a Pressure Ulcer from Acute Skin Failure in the Adult Critical Care Patient. *Adv Skin Wound Care* 2015;28:514–26.
- Curry K, Kutash M, Chambers T, et al. A prospective, descriptive study of characteristics associated with skin failure in critically ill adults. *Ostomy Wound Manage* 2012;58:36–8.
- Kennedy KL. The prevalence of pressure ulcers in an intermediate care facility. *Decubitus* 1989;2:44–5.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS* 2016;69:e119–53.
- Cuellar-Barboza A, Ocampo-Candiani J, Herz-Ruelas ME. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Erythroderma. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109:777–90.
- Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care* 2015; 28:228–38.
- S. E. Pischke, H. Haugaa and M. Haney. A neglected organ in multiple organ failure – 'skin in the game'? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2017;61:5–7
- Marcia K. Julian. Skin failure in patients with a terminal illness. *Nursing made Incredibly Easy!* 2020;July/August
- J. Kottner et al. From bed sores to skin failure: Linguistic and conceptual confusion in the field of skin and tissue integrity. *Int J Nurs Stud* 2019;92:58–59
- Amy E Ferris et al. Are chronic wounds a feature of frailty? *Br J Gen Pract* 2020;:256-57

## CASO CLINICO

## Lesioni papulo-nodulari ricorrenti

Marta Fusano,<sup>1</sup> Pier Luca Bencini,<sup>1</sup> Stefano Crippa,<sup>2</sup> Carlo Francesco Tomasini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Chirurgia e Laserchirurgia in Dermatologia (I.C.L.I.D.), Milano; <sup>2</sup>Consulenze Diagnostiche Cito-istologiche Lab, Seregno (MB); <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Clinica Dermatologica. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Italia

### Caso clinico

Paziente maschio di 66 anni, giungeva alla nostra osservazione per la comparsa di lesioni papulo-nodulari ricorrenti da circa 5 anni.

In anamnesi riferiva diatesi atopica e sindrome di Gilbert, non stava assumendo alcuna terapia domiciliare.

Le lesioni, localizzate inizialmente a livello degli arti inferiori, erano pruriginose e si auto-risolvevano in circa 15 giorni. Avevano andamento ciclico e il paziente riferiva la loro progressiva estensione agli arti superiori ed al tronco, talune come lesioni nodulari, talvolta con evoluzione ulcerativo-necrotica con esito cicatriziale.

Nel sospetto clinico di punture di insetto, il paziente era stato sottoposto a terapia antistaminica sistemica ed antibiotica sistemica alla recidiva delle lesioni, senza beneficio sulle stesse.

Al momento della visita il paziente presentava lesioni nodulari eritematose, talune centralmente ulcerate, a livello del cavo ascellare destro e del cavo popliteo sinistro; lesione ulcerativo-crostosa al dorso della mano destra ed analoga lesione intensamente dolente al corpo mandibolare sinistro (Figura 1). Non presentava linfoadenopatia né epato-splenomegalia alla palpazione, non riferiva altri sintomi associati di rilievo.

Veniva pertanto sottoposto a biopsia cutanea per accertamento istopatologico (Figura 2) che evidenziava un denso infiltrato nel derma superiore esteso agli spazi periannessiali e perivascolari con focale epidermotropismo, composto da eosinofili misti a linfociti atipici di media e larga taglia, positivi all'immunostochimica per CD3 e CD30.

Veniva pertanto posta diagnosi di papulosi linfomatoide.

### Discussione

La papulosi linfomatoide (PL), descritta da Maucalay nel 1968,<sup>1</sup> è una dermatite papulo-nodulare cronica e ricorrente. Sebbene faccia parte delle patologie linfoproliferative CD30+ ed abbia alcune caratteristiche istologiche tipiche di varianti maligne,<sup>2,3</sup> questa entità segue tipicamente un decorso benigno. Secondo l'ultimo aggiornamento del 2018 della classificazione

WHO-EORTC dei linfomi cutanei (World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer), rientra tra i linfomi a cellule T-NK.<sup>4</sup>

L'incidenza della PL è di 1,2-1,9 casi su 1 milione ed è più frequente nel sesso maschile. Può insorgere ad ogni età, sebbene sia più frequente negli adulti.<sup>5</sup> Sebbene non sia nota la causa scatenante, alcuni autori hanno proposto l'associazione con alcuni virus, quali HTLV-1, HSV ed altri retrovirus endogeni.<sup>6,7</sup>

Generalmente la PL si presenta come eruzione di papule disseminate pruriginose con andamento ricorrente, di colore rosato, con diametro variabile da 0,5 a 1 cm di diametro. Le lesioni vanno da poche unità a centinaia, localizzate prevalentemente ad arti e tronco; risolvono spontaneamente ma lasciano esiti maculari di iper-pigmentazione post-infiammatoria e cicatrici varioliformi.<sup>8</sup>

Comuni varianti cliniche comprendono papule isolate, agminate o in placca; sono descritti anche rari casi segmentali o localizzazioni acrali e facciali. Più rare sono localizzazioni mucose, follicolari e le varianti bollosa e pustolosa. Sebbene le lesioni siano auto-risolutive, il follow-up del paziente è fondamentale in quanto la LP si associa ad una seconda patologia linfoproliferativa nel 10-40% dei casi, in particolare a linfoma a grandi cellule anaplastiche CD30+ (ALCL), linfoma di Hodgkin e micosi fungoide.<sup>9,10</sup>

La diagnosi differenziale varia in base alla morfologia delle lesioni (Tabella 1).<sup>11,12</sup> Istologicamente la PL deve essere differenziata da condizioni che esprimono cellule linfoidi CD30+ benigne (come dermatite atopica, infezioni virali, scabbia, micobatteriosi, reazioni da farmaco) e maligne come la micosi fungoide.

A livello istologico, classicamente si distinguono 5 sottotipi di PL che variano in base al tipo cellulare prevalente ed al tropismo: A, B, C, D, E (Tabella 2).<sup>13,14</sup>

La varietà più comune è il tipo A, che include circa il 75% dei casi ed è associata a rapide recidive della patologia. Rare varianti sono caratterizzate da infiltrato perifollicolare e follicolotropismo (sottotipo F, non ufficialmente riconosciuto nella classificazione WHO), mucinosi follicolare, siringotropismo, granulomi non caseosi, iperplasia pseudoepiteliomatosa, cellule fuse, angiainvasione, invasione linfatica. Una nuova variante genetica caratterizzata dal riarrangiamento del cromosoma 6p25 è stata riconosciuta nella classificazione WHO del 2016.

**Corrispondente:** Marta Fusano, Istituto di Chirurgia e Laserchirurgia in Dermatologia (I.C.L.I.D.), Via della Moscova 42, 20121 Milano, Italia.  
E-mail: m.fusano@iclid.it

A completamento diagnostico e per escludere altre patologie linfoproliferative concomitanti, ulteriori indagini ematochimiche (emocromo con formula leucocitaria, funzione epatica e renale, elettroforesi proteica, LDH) possono essere richieste in base al contesto clinico; se all'esame obiettivo si evidenzia linfadenopatia palpabile, si raccomanda l'esecuzione di indagini radiologiche di approfondimento. La terapia varia a seconda del numero di lesioni e della frequenza delle loro recidive. In caso di lesioni isolate, l'astensione terapeutica può essere considerata, in quanto non vi è evidenza che il trattamento cambi il corso della malattia o prevenga ulteriori neoplasie. Steroidi topici ad alta potenza o intralesionali possono essere utilizzati. In caso di lesioni disseminate e ricorrenti, con esiti cicatriziali ed in sedi esteticamente impattanti, la prima linea di terapia include la fototerapia ed il methotrexate.<sup>15,16</sup> Numerosi altri trattamenti sistemici sono stati proposti, spesso in singoli case reports, con tasso di successo molto variabile.<sup>17,18</sup>

Nel nostro caso, la diagnosi istologica ed immunohistochimica ha confermato il sospetto clinico di papulosi linfomatoide. Allo stato attuale, non sono state evidenziate ulteriori patologie ematologiche e/o linfoproliferative ed il paziente è in follow-up clinico e laboratoristico. Le lesioni nodulari sono ad ora in buon controllo mediante l'utilizzo di steroide topico ad alta potenza (clobetasolo).



Figura 1. Presentazione clinica delle lesioni al volto (A), mano destra (B), cavo ascellare destro (C) e cavo popliteo sinistro (D).

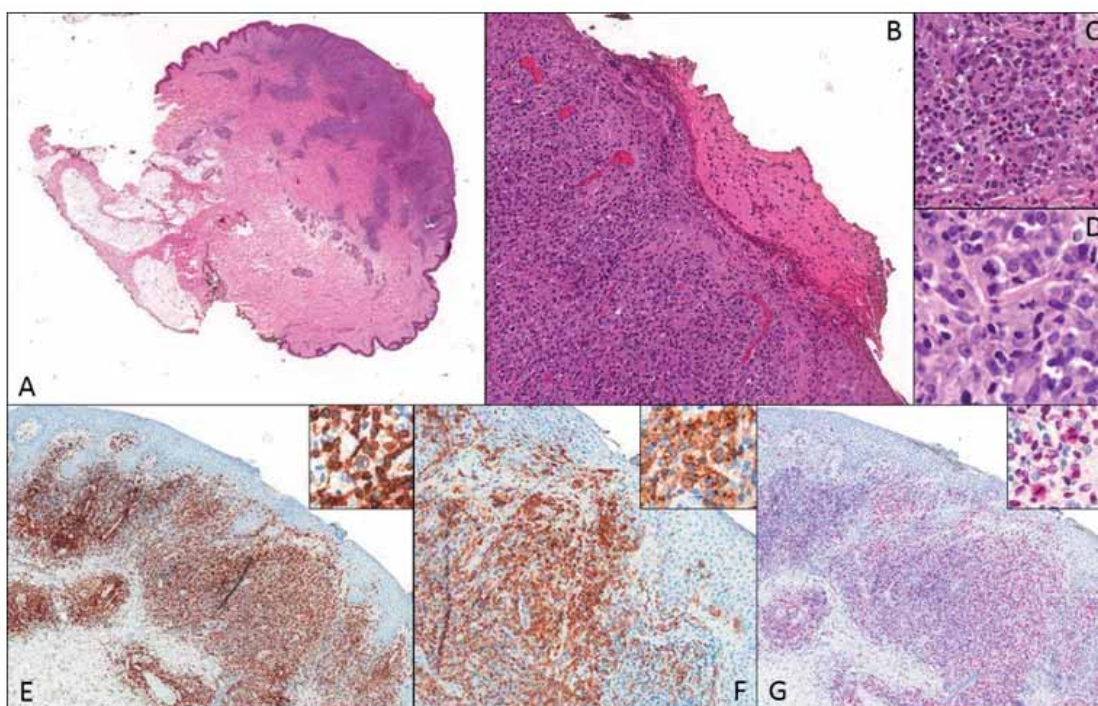


Figura 2. Biopsia cutanea che evidenzia denso infiltrato nel derma superiore esteso agli spazi peri-annessiali/peri-vascolari (A, Ematossilina-Eosina -EE-, magnificazione 6x), con ulcerazione focale a causa dell'epidermotropismo (B, EE, 200x). L'infiltrato è composto da numerosi eosinofili (C, EE, 400x), inframezzati da linfociti atipici di media e larga taglia e sparse figure mitotiche (D, EE, 400x). Queste cellule sono risultate positive per CD3 (E, 100x, nel riquadro superiore dettaglio cellulare e mitosi) e CD30 (F, 200x, nel riquadro superiore si apprezza la positività della membrana cellulare e puntiforme del Golgi). È stato evidenziato un elevato indice proliferativo Ki-67 (G, 100x, nel riquadro superiore cellule in proliferazione e mitosi).



**Tabella 1. Diagnosi differenziale delle varianti morfologiche di papulosi linfomatoide.**

| Variante morfologica | Diagnosi differenziale  |
|----------------------|---|
| Lesione solitaria    | Carcinoma basocellulare, ALCL, cheratoacantoma, idradenoma, poroma eccrino, leiomioma, pilomatrixoma, dermatofibroma, impetigo, puntura di insetto, pseudolinfoma                           |
| Lesioni agminate     | Reazione a punture d'insetto, pseudolinfoma, leiomiomi, neurofibromatosi segmentale, sarcoidosi, ALCL   |
| In placca            | Pseudolinfoma, linfoma a cellule B, micosi fungoide, ALCL   |
| Diffusa              | Pitiriasi lichenoidale e varioliforme acuta, micosi fungoide, istiocitosi a cellule di Langerhans, follicolite, prurigo nodulare, ALCL multifocale, diffusione sistemica secondaria da ALCL |

**Tabella 2. Istologia della papulosi linfomatoide.**

| Tipo | Caratteristiche istologiche                                | Fenotipo    |
|------|--|-------------|
| A    | Infiltrato dermico con cellule disposte in piccoli cluster | CD4+        |
| B    | Infiltrato epidermotropo e dermico in banda                | CD4+, CD30+ |
| C    | Infiltrato nodulare  | CD4+>CD8+   |
| D    | Infiltrato epidermotropo                                   | CD8+, CD30+ |
| E    | Infiltrato angiocentrico e angiodistruttivo                | CD8+        |
| F    | Follicolotropo   | CD4+, CD8+  |

## Bibliografia

- Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968;97:23-30.
- Paulli M, Berti E, Rosso R, et al. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin-clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1343-54.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO/EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133:1703-14.
- Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol* 2004;140:306-12.
- Namba H, Hamada T, Iwatsuki K. Human T-cell leukemia virus type 1-positive lymphomatoid papulosis. *Eur J Dermatol* 2016;26:194-5.
- Kempf W, Kadin ME, Dvorak AM, et al. Endogenous retroviral elements, but not exogenous retroviruses, are detected in CD30-positive lymphoproliferative disorders of the skin. *Carcinogenesis* 2003;24:301-6.
- Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1049-58.
- Kadin ME. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas. How are they related? *Arch Dermatol* 1993;129:351-3.
- Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95:3653-61.
- Martinez-Cabrales SA, Walsh S, Sade S, Shear NH. Lymphomatoid papulosis: an update and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:59-73.
- Ross NA, Truong H, Keller MS, et al. Follicular lymphomatoid papulosis: an eosinophilic-rich follicular subtype masquerading as folliculitis clinically and histologically. *Am J Dermatopathol* 2016;38:e1-10.
- El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol* 2004;140:441-7.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
- Bruijn MS, Horvath B, van Voorst Vader PC, et al. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2015;173:1319-22.
- Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1088-90.
- de Claro RA, McGinn K, Kwitkowski V, et al. US Food and Drug Administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:5845-9.
- Bilgic Temel A, Unal B, Erdi Sanli H, et al. A severe case of lymphomatoid papulosis type E successfully treated with interferon- $\alpha$  2a. *Case Rep Dermatol Med* 2017;2017:3194738.

## CASO CLINICO

# Sarcoidosi del cuoio capelluto: descrizione di un caso clinico

Fabio Massimo Gavazzoni, Chiara Sabbadini, Carla Nobile

*Dipartimento di Dermatologia, Venereologia e Allergologia, Ospedale di Brunico, Italia*

## Introduzione

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa multi-sistemica a patogenesi ignota che colpisce prevalentemente i polmoni e i linfonodi toracici. Essa può tuttavia coinvolgere qualsiasi distretto corporeo. Nel 25% dei casi è presente un coinvolgimento della cute, che è frequentemente il primo organo colpito dalla malattia.<sup>1</sup> La diagnosi precoce delle forme cutanee è dunque assai rilevante nella gestione della patologia.

## Caso clinico

Presentiamo il caso di un paziente di sesso maschile, caucasico, di anni 66, giunto alla nostra osservazione per la presenza di prurito generalizzato da circa 6 mesi. Il paziente era affetto da diabete mellito di tipo II in terapia con metformina. L'anamnesi patologica remota mostrava una progressiva sarcoidosi polmonare diagnosticata 30 anni prima. All'esame obiettivo si evidenziavano al cuoio capelluto placche di colorito eritemato-brunastro, desquamanti, localizzate al vertice ed in regione parietale bilateralmente (Figura 1). Alla dermatoscopia era possibile apprezzare aree giallastre destrutturate associate ad ipercheratosi perifollicolare, con densità pilare conservata (Figura 2). È stata eseguita una biopsia cutanea delle lesioni, con evidenza di iperparacheratosi e acantosi dell'epidermide e, nel derma superficiale e profondo, infiltrato linfoistiocitario con granulomi con cellule multinucleate tipo Langhans, senza evidenza di necrosi (Figura 3). L'analisi PCR per la ricerca di *M. tuberculosis complex* e micobatteri non tubercolari risultava negativa. È stata quindi posta diagnosi di sarcoidosi del cuoio capelluto. Al fine di escludere un coinvolgimento sistemico sono stati eseguiti esami ematochimici, TC torace, visita cardiologica con elettrocardiogramma e visita oculistica, risultati nella norma. Il paziente è stato quindi trattato con terapia cortisonica topica con clobetasolo soluzione 2 applicazioni die per 8 settimane con regressione completa delle lesioni.

## Discussione

La sarcoidosi cutanea, definita anche "a great imitator", presenta ampia varietà clinica. Il coinvolgimento del cuoio capelluto

è infrequente, più comune nella popolazione afroamericana rispetto a quella caucasica.<sup>2</sup> Clinicamente si può presentare come alopecia cicatriziale localizzata, talora associata ad eritema, desquamazione o ulcerazioni superficiali, o come alopecia non cicatriziale (localizzata o diffusa), associata a placche e noduli.<sup>3</sup> La diagnosi differenziale si pone con la dermatite seborroica, la psoriasi, la morfea, il lupus discoide e altre forme di alopecia. L'esecuzione di una biopsia cutanea per esame istologico risulta di semplice esecuzione e fondamentale ai fini diagnostici. Il capillizio è raramente l'unica sede coinvolta dalla malattia; è pertanto indicato un attento esame obiettivo cutaneo completo. La malattia è stata descritta in associazione a manifestazioni cutanee non specifiche quali eritema nodoso, eritema polimorfo, calcinosis cutis o prurigo.<sup>4</sup> Per escludere un coinvolgimento sistemico è necessaria un'anamnesi approfondita volta all'identificazione di sintomi quali astenia, calo ponderale, difficoltà respiratoria, disturbi oculari, artralgie. Gli esami ematochimici di screening consigliati comprendono emocromo con formula, funzionalità renale ed epatica, fosfatasi alcalina, calcemia, esame urine, dosaggio ACE (angiotensin converting enzyme). Per quanto riguarda gli esami strumentali, è indicata l'esecuzione di radiografia del torace (in caso di sospetto coinvolgimento polmonare è anche indicata una TC), spirometria, elettrocardiogramma; è inoltre indicata una valutazione oculistica.<sup>5</sup> La terapia locale di prima scelta per le forme cutanee prevede l'utilizzo di steroidi ad alta potenza topici o intralesionali. La terapia di seconda scelta si avvale del tacrolimus topico. Nelle forme cutanee che necessitano di terapia sistemica la terapia corticosteroidica si conferma la terapia di scelta. Nei casi refrattari molti altri farmaci trovano impiego nel trattamento della malattia quali antimalarici, tetracicline, metotrexato. Numerosi studi in letteratura hanno mostrato inoltre l'efficacia dei farmaci inibitori del TNF alfa quali adalimumab e inflixamb nelle forme più gravi di sarcoidosi in placche, sarcoidosi ulcerativa o casi di lupus pernio non responsivi alla terapia di prima scelta.<sup>6</sup>

## Conclusioni

La sarcoidosi è una malattia multisistemica, nella quale il dermatologo gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce. La sarcoidosi del cuoio capelluto, seppur rara, deve sempre rientrare nella diagnosi differenziale delle malattie infiammatorie o delle forme di alopecia coinvolgenti tale sede.

**Corrispondente:** Fabio Massimo Gavazzoni, Via Ospedale 11, 39031 Brunico, Italia.

Tel.: 0474581230.

E-mail: fabio.gavazzoni@sabes.it



Figura 1. Placca ipercheratosica al capillizio.

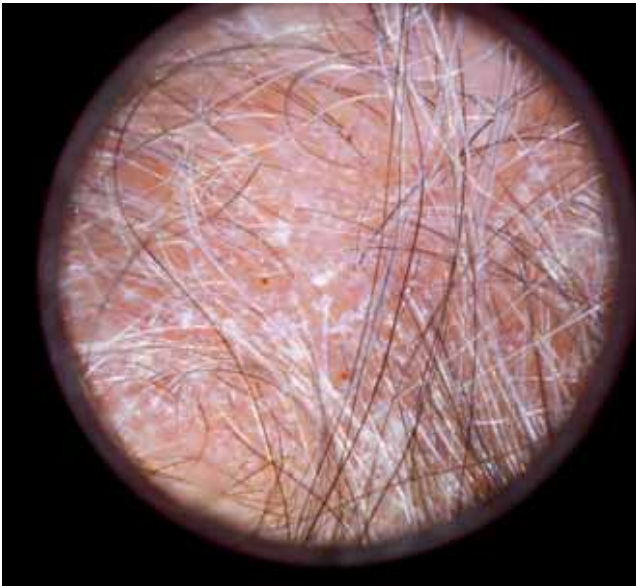


Figura 2. Immagine dermatoscopica che evidenzia ipercheratosi perifollicolare e aree giallastre destrutturate.

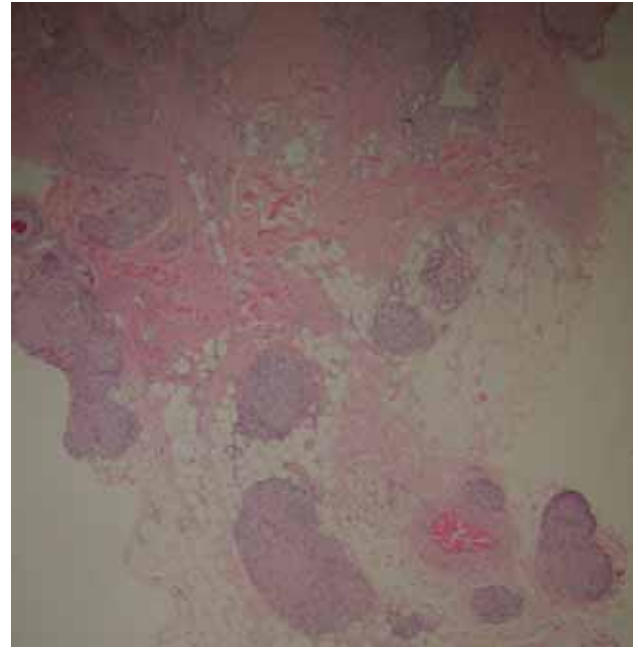


Figura 3. All'esame istologico nel derma superficiale e profondo infiltrato linfocitario con granulomi con cellule multinucleate tipo Langhans (Ematossilina eosina, ingrandimento 10x).

### Bibliografia

1. Esteves TC, Aparicio G, Ferrer B, et al. Prognostic value of skin lesions in sarcoidosis: clinical and histopathological clues. *Eur J Dermatol* 2015;25:556-62.
2. Long T, Bindernagel R, Austin B, et al. Severe scalp sarcoidosis in an unlikely patient. *JAAD* 2020;6:1165-6.
3. Katta R, Nelson B, Chen D, et al. Sarcoidosis of the scalp: a case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;4:690-2.
4. Karadağ AS, Parish LC. Sarcoidosis: a great imitator. *Clin Dermatol* 2019;37:240-54.
5. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and management of sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2016;93:840-8.
6. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:689-99.

## QUIZ CLINICI

## Quiz Clinico 1 - Dermatite eritemato-vescicolo-bollosa degli arti superiori

Riccardo Sirna

Soggetto di circa 20 anni che, nel pomeriggio di un lunedì primaverile, si presenta in urgenza alla nostra osservazione per la comparsa nella serata precedente di lesioni eritemato-vescicolari associato a sensazione in parte di bruciore, in parte di prurito che nella mattinata si erano aggravate assumendo in alcune zone un aspetto prettamente bolloso (Figura 1) che lo avevano spinto a ricorrere alla nostra visita.

All'anamnesi il paziente si presenta in ottime condizioni di salute, non assume farmaci o terapia di nessun genere e nega diatesi allergica.

Ad una indagine più approfondita racconta di aver trascorso la mattina della domenica in una villetta di proprietà dei genitori in una località di mare dove si era dedicato alla raccolta di aghi di pino, foglie morte o potature di piante e pulizia del giardino in generale in aiuto al padre.

Il pomeriggio, data la temperatura mite, lo aveva trascorso, in compagnia di alcuni amici, sulla spiaggia senza tuttavia aver effettuato bagno in mare, ma notando la comparsa delle lesioni striate, specie agli avambracci, inizialmente solamente arrossate con la successiva formazione di piccole vescicole diffuse.

La comparsa di elementi bollosi, della sintomatologia algica e pruriginosa durante la nottata e la mattinata lo aveva portato alla nostra attenzione.



**Figura 1. Lesioni eritemato-vescicolo-bollose degli arti superiori.**

## QUIZ CLINICI

## Quiz Clinico 2 - Lesioni nodulari multiple del dorso del piede sinistro

Riccardo Sirna

Soggetto di circa 20 anni che si presenta all'inizio dell'inverno a visita dermatologica per la presenza da qualche mese di lesioni nodulari, arrossate, praticamente asintomatiche, disposte sul dorso, parte mediale, ed alla base del primo dito del piede sinistro (Figura 1).

Nelle zone suddette si evidenziano elementi papulo nodulari di consistenza duro elastica, di dimensioni variabili, rosso vivo, talvolta con sommità perlacea.

Il paziente riferisce inoltre di aver inciso alcuni giorni prima uno degli elementi più grossi per cercare di fare uscire "quello che c'era dentro", ma provocando solamente abbondante sanguinamento.

Su indicazione del medico curante aveva applicato ripetutamente una crema antibiotico-cortisonica, ma senza apprezzabili risultati.

Dal punto di vista generale riferisce di godere di buona salute e di essersi recentemente sottoposto a visita sportiva senza rilevabili controindicazioni allo svolgimento di una sua grande passione: il nuoto in piscina nei mesi freddi, ma in mare tutte le volte che era possibile. Ricorda inoltre che proprio per tale passione, durante la scorsa estate, si era bucato il dorso del piede con gli aculei di un riccio, ma che con pazienza si era estratto, come già successo in altre occasioni, tutte le spine rimaste infisse nella cute.



**Figura 1. Noduli di dimensione variabile più o meno infiammati, praticamente asintomatici del dorso del piede sinistro.**

## 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 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

## ORIZZONTALI

## VERTICALI

|   |   |
|---|---|
| 1) Corpo militare                           | 1) La lingua parlata da Gesù                    |
| 3) Contrario di superbia                    | 2) Fare ... a Londra                            |
| 8) Guida spirituale ebraica                 | 3) Preconcetto, fisima                          |
| 10) Alla fine di ogni salame                | 4) Agli estremi dei monti                       |
| 11) Ha significato di alternativo o ribelle | 5) Scritta nel 1970 da Battisti per Mina        |
| 12) Lo sono "Friends" e "Happy Day"         | 6) Fu campione del mondo dei welter junior      |
| 15) Michelangelo morto sulla Feniglia       | 7) Il gruppo di "Losing my religion"            |
| 17) Fiume svizzero                          | 9) Città brasiliana dello stato di Minas Gerais |
| 18) Arma antica per scagliare dardi         | 10) Cultivar di olivo nostrano                  |
| 20) Uno dei 7 vizi capitali                 | 13) Monti tra Polonia e Slovacchia              |
| 22) Scrittore e autore televisivo           | 14) Monoruota per spostare materiale            |
| 23) Venditore di angurie                    | 16) Può essere grande nel tennis                |
| 25) Fiume tra Germania e Polonia            | 19) Sport sull'onda                             |
| 26) La fanno i tifosi sugli spalti          | 21) Gare per cowboys                            |
| 28) La città più alta d'Italia              | 24) Respighi                                    |
| 29) Al centro della fede                    | 27) Cantava con Paul in "Sound of silence"      |
| 31) Vecchia imposta sui redditi             | 29) Iniziali del Cantante Nigiotti              |
| 32) Tombolo nord della laguna di Orbetello  | 30) Intercalare dei livornesi                   |
|   | 31) Articolo per pellaio                        |

## Soluzione Quiz Clinico 1

### DIAGNOSI: Fitofotodermatite da contatto con foglie di fico (*figus carica*)

Le lesioni presenti sulla cute del nostro giovane apparivano come provocate da qualcosa che avesse strisciato o fosse stata trascinata lasciando le lesioni visibili nella foto. Dopo aver scartato l'ipotesi di un possibile contatto in mare tra il nostro paziente e una medusa (ipotesi molto realistica nel nostro mare) dato che il paziente riferiva di non aver effettuato nessun bagno ci siamo concentrati su quanto poteva aver effettuato nel giardino.

Gli aghi di pino ci avevano fatto ipotizzare la possibile presenza di "processionarie", ma la stagione non deponneva per tale ipotesi e tali "bruchi" sono ben visibili.

Tra le varie piante presenti nel giardino abbiamo scoperto la presenza di un albero di fico (*figus carica*) (Figura 2) che il padre, munito di guanti, aveva parzialmente potato affidando i rami tagliati al figlio che le aveva trasportate, strette tra le braccia, al bidone per la raccolta del materiale vegetale. Ovviamente il giovane non aveva dato nessuna importanza al lattice che colava, dalle foglie troncate e dai rametti potati, sulla superficie cutanea indossando solamente una maglietta a mezze maniche.

La esposizione pomeridiana alle radiazioni solari può aver provocato la successiva reazione per cui abbiamo posto la diagnosi di FITO-FOTODERMATITE DA CONTATTO con *Ficus carica*.

Le FITODERMATITI possono essere dovute a:

- Trauma meccanico (soprattutto spine come rose, piante grasse, acacie, rovi, ecc)
- Presenza di sostanze farmacologicamente attive (ad esempio: ortica)
- Presenza di sostanze irritanti (ad esempio: narcisi, senape, crucifere, ranunculacee)
- Reazioni allergiche eczematose od orticarioidi (ad esempio edere, ambrosia)
- FITO-FOTODERMATITI: reazioni fototossiche causate dal contatto con sostanze di origine vegetale (ad esempio le furocumarine) e successiva esposizione alle radiazioni UV del sole.

Questa patologia sembra si presenti con maggiore incidenza nei soggetti di sesso femminile, con fototipo basso, a localizzazione prevalente al viso, collo, décolleté ed alle braccia, come nel nostro caso. Inizialmente sono presenti lesioni eritematose, pomfoidi, vescicolari, spesso con aspetto a "stampo" o di "strisciatura" (Figura 3). Successivamente le vescicole possono evolvere in bolle di dimensione più o meno varia; si può associare prurito, bruciore e sensazione di dolore.

Le furocumarine, sostanze con effetto fototossico, sono contenute nella linfa di numerose piante come le ombrellifere (carote, sedano, prezzemolo), le rutacee (limone, cedro, lime) e le moracee (gelso e fico).

La terapia delle lesioni cutanee si basa soprattutto sull'utilizzo di antistaminici e cortisonici locali e, nei casi più estesi, anche per uso sistemico. Può permanere inizialmente una pigmentazione residua che solitamente regredisce nel tempo.



Figura 2. Foglie e frutti di fico.



Figura 3. Lesioni eritemato-bollose a "striscia".

## SOLUZIONI - QUIZ CLINICI

## Soluzione Quiz Clinico 2

**DIAGNOSI: Granulomi da frammenti di aculei di riccio di mare**

Il paziente ci ha riferito di essere entrato in contatto, cosa del resto già capitata altre volte, con un riccio di mare durante una delle sue numerose nuotate e di aver pazientemente estratto tutti i frammenti di aculei rimasti infissi nella cute e pertanto appare piuttosto scettico della nostra diagnosi. Tuttavia, è noto che, per la fragilità della struttura degli aculei, possono rimanerne pezzi nella cute e l'estrazione casalinga riesce spesso ad estrarre il frammento a volte ben visibile (Figura 2), ma talvolta può accadere che durante questa manovra l'aculeo si spezzi ulteriormente lasciando piccole porzioni che, proprio per le ridotte dimensioni, risultano invisibili dall'esterno (Figura 3). Questi residui possono pertanto, a distanza di 2-4 mesi, stimolare in soggetti particolari la formazione di noduli granulomatosi linfocitocitari con cellule giganti da corpo estraneo. Lo scetticismo del paziente sulla totale rimozione dei frammenti era inoltre accentuato dal fatto che non era la prima volta che si "bucava" con i ricci e doveva ricorrere alla estrazione dei frammenti di aculeo, ma nelle precedenti sedi non aveva mai rilevato reazioni del genere. Non sapeva però precisare se, nel passato, il tipo di riccio era stato sempre lo stesso e, come è noto, nel mar Tirreno sono conosciute diverse specie di Echinoidi (Figure 4 e 5), alcune delle quali abbondantemente presenti anche sugli scogli prossimi alla superficie marina.

La bibliografia riporta che sono state messe in evidenza reazioni allergiche di tipo ritardato a seguito di iniezione intradermica di estratti idro-alcolici di spine di riccio in soggetti con granulomi, ma non risultano dati su una eventuale differente risposta alle spine di ricci diversi e quale possibile valore potrebbe avere questo dato sulla insorgenza dei granulomi.

La terapia si avvale di infiltrazioni locali di cortisone o applicazioni di crioterapia con azoto liquido.



Figura 2. Evidenti frammenti di aculei di riccio infissi nella cute.

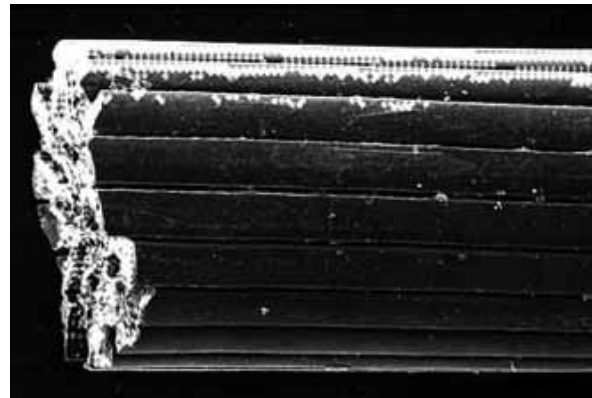


Figura 3. Microscopia elettronica di aculeo di riccio.



Figura 4. *Paracentrotus lividus*.



Figura 5. *Sphaerechinus granularis*.



SOLUZIONI - GIOCHI

### Soluzione CruciDerma

|                 |                 |                 |                        |                        |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <sup>1</sup> A  | <sup>2</sup> M  |                 | <sup>3</sup> U         | <sup>4</sup> M         | <sup>5</sup> I  | <sup>6</sup> L  | T               | A               |                 | <sup>7</sup> R  |
| <sup>8</sup> R  | A               | <sup>9</sup> B  | <u>B</u>               | I                      | N               | O               |                 |                 | <sup>10</sup> M | E               |
| <sup>11</sup> A | K               | A               | B                      |                        | <sup>12</sup> S | I               | <sup>13</sup> T | <sup>14</sup> C | O               | M               |
| <sup>15</sup> M | E               | R               | I                      | <sup>16</sup> S        | I               |                 | <sup>17</sup> A | <u>A</u>        | R               |                 |
| A               |                 | <sup>18</sup> B | A                      | L                      | E               | <sup>19</sup> S | T               | R               | A               |                 |
| <sup>20</sup> I | <sup>21</sup> R | A               |                        | <sup>22</sup> <u>A</u> | M               | U               | R               | <u>R</u>        | I               |                 |
| <sup>23</sup> C | O               | C               | <sup>24</sup> <u>O</u> | M                      | E               | R               | A               | I               | O               |                 |
| <sup>25</sup> O | D               | E               | R                      |                        |                 | F               |                 | <sup>26</sup> O | L               | <sup>27</sup> A |
|                 | <sup>28</sup> E | N               |                        | <sup>29</sup> E        | <sup>30</sup> D |                 | <sup>31</sup> I | L               | O               | R               |
| <sup>32</sup> G | I               | A               | N                      | <u>N</u>               | E               | L               | <u>L</u>        | A               |                 | T               |



Table of Contents

**Top authors in dermatology and beyond: A personal note**

*Luigi Naldi* .....191

**Cutaneous manifestation of polycystic ovary syndrome**

*Mohammad A. Abusailik, Alsharif M. Muhanna, Adam A. Almuhsen, Abdullah M. Alhasanat, Ayed M. Alshamaseen, Safa M. Bani Mustafa, Mohammed B. Nawaiseh* .....192

**Pyogenic granuloma arising within capillary malformations in children: A case report and literature review**

*Alessandra Rancan, Alessandro Boscarelli, Daniela Codrich, Irene Berti, Edoardo Guida, Jürgen Schleef*.....199

**Chromoblastomycosis evolving to sarcomatoid squamous cell carcinoma: A case report**

*Walter Belda Junior, Paulo Ricardo Criado, Paula Casteleti, Luiz Felipe Domingues Passero*.....202

**Integrated care pathways and the hub-and-spoke model for the management of non-melanoma skin cancer: A proposal of the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI)**

*Luca Fania, Cesare Massone, Francesco Cusano, Fabrizio Fantini, Elena Dellambra, Tonia Samela, Francesca Passarelli, Roberto Morese, Tommaso Tartaglione, Marino Maggiore, Piercarlo Gentile, Mattia Falchetto Osti, Francesca Sampogna, Sabatino Pallotta, Damiano Abeni, Paolo Marchetti, Luigi Naldi, and the ADOI steering group\** .....206

All articles are also available at [www.pagepress.org/journals/index.php/dr](http://www.pagepress.org/journals/index.php/dr)

# Dermatology Reports

ISSN 2036-7392

Official Journal of the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI - Associazione Dermatologi-Venereologi Ospedalieri Italiani e della sanità pubblica), of the Italian Melanoma Intergroup (IMI) and of the SIDCO (Società Italiana Dermatologia Chirurgica Oncologica, Correttiva ed Estetica).

## EDITOR-IN-CHIEF

Luigi Naldi (Vicenza, Italy)

## ASSOCIATE EDITORS

Cesare Massone (Genova, Italy)

Francesca Sampogna (Roma, Italy)

## SIDCO DEPUTY EDITOR

Giulio Gualdi (Chieti, Italy)

## SECTION EDITORS

Damiano Abeni (Roma, Italy)

*Epidemiology/Clinical Research*

Giuseppe Formato (Campobasso, Italy)

*Patient corner*

Pier Luca Bencini (Milano, Italy)

*Procedural Dermatology and Dermatosurgery*

Ignacio García Doval (Vigo, Spain)

*Clinical Reviews*

Vincenzo Bettoli (Ferrara, Italy)

*Cutaneous appendages*

Massimo Gattoni (Vercelli, Italy)

*Procedural Dermatology and Dermatosurgery*

Anna Burroni (Genova, Italy)

*Psychodermatology*

Jean Kanitakis (Lyon, France)

*Dermatopathology*

Eugenia Caggese (Bergamo, Italy)

*Patient corner*

Dennis Linder (Venezia, Italy)

*Epidemiology/Clinical Research*

Carlo Cota (Roma, Italy)

*Clinical Reviews*

Davide Melandri (Cesena, Italy)

*Procedural Dermatology and Dermatosurgery*

May El Hachem (Roma, Italy)

*Pediatric Dermatology*

Elena Pezzolo (Vicenza, Italy)

*Cutaneous appendages*

Enzo Errichetti (Udine, Italy)

*Imaging in dermatology*

Bruno Sassolas (Brest, France)

*Case Reports*

Fabrizio Fantini (Lecco, Italy)

*Melanoma and Dermato-Oncology*

Paolo Sena (Bergamo, Italy)

*Case Reports*

Gerardo Ferrara (Macerata, Italy)

*Dermatopathology*

Ignazio Stanganelli (Meldola/FC, Italy)

*Melanoma and Dermato-Oncology*

Daniela Ferrari (Vicenza, Italy)

*Nursing*

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)

Cesare Massone *Vice-president* (Genova, Italy)

Leonardo Bianchi (Perugia, Italy)

Luca Fania (Roma, Italy)

Giovanna Galdo (Rionero in Vulture/PZ, Italy)

Paolo Iacovelli (Roma, Italy)

Davide Melandri (Cesena, Italy)

Michele Pellegrino (Grosseto, Italy)

Riccardo Sirna (Grosseto, Italy)



## SIDCO BOARD OF DIRECTORS

Marco Dal Canton (*President*)

Gian Marco Vezzoni (*Incoming President*),

Marco Simonacci (*Past President*)

Maurizio Lombardo (*Treasurer*)

Fabrizio Fantini (*Advisor, SIDCO ADOI Contact Person*)

Andrea Paradisi (*Advisor*)

Paolo Sbrana (*Advisor*)

Malvina Zanchi (*Secretary*)



## 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 (Benevento, 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](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., *Dermatol 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 Iuorio S.N.C.,  
Via Gaetano Rummo 37, 82100 Benevento



## Top authors in dermatology and beyond: A personal note

A few weeks, a friend of mine directed me to a paper in the Blue Journal, the *Journal of the American Academy of Dermatology*, and congratulated me: I was ranked in the paper among the first 25 top authors in Dermatology by career-long total citations 1996-2019.<sup>1</sup>

I was incredulous and surprised, and still consider the ranking too generous, and not reflecting the actual merits of many authors not included in the list.

On the other hand, whatever the ranking was, the paper prompted me to some reflections on the role of research which I am willing to share with the readers of *Dermatology Reports*.

1. When confronted with uncertainties in clinical decisions, research implementation should represent the most normal way to practice medicine and to address unsolved questions. This was the valuable teaching of my mentor, Dr. Gianni Tognoni who considered clinical practice as the “natural laboratory” of any clinician.<sup>2</sup> It is a way of thinking promoted by giants in Medicine such as Claude Bernard, Archibald Cochrane and Thomas Chalmers.<sup>3-5</sup> Even well documented case reports can help posing questions, laying the foundations for more structured research activities. A teaching example, is provided by the reporting of unexpected adverse events to newly introduced drugs which may generate signals to be explored by structured research methods.

2. Following from the above consideration, research activities should not be

restricted to the academic world. I am not an academic dermatologist (one may well wonder why, see Kumar 2018<sup>6</sup>), but have been always practicing research. Clinical research is a matter of good hypotheses, organization, networking, and multidisciplinary collaboration. Many examples of excellent research papers come from non-academic dermatologists. In my opinion, one of the best clinical research setting in our discipline is the Research Unit of the Academia Española de Dermatología y Venereología which is not *stricto sensu* an academic *milieu* and is led by Dr. Ignacio Garcia Doval a clever and, as far as I know, a hospital dermatologist.<sup>7</sup> In my opinion, there should be ways to promote research in clinical practice outside academic institutions, and to reward people dedicating time to research in such a context.

Our journal is run by the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), which is an organization mainly grouping non-academic hospital dermatologists. We should be able to promote a culture of research in our discipline with a strong foundation in clinical practice.

Looking forward to receiving your contributions!

Luigi Naldi  
UOC Dermatologia, Ospedale San  
Bortolo, Vicenza; Centro Studi GISED,  
Bergamo, Italy

## References

1. Maymone MBC, Dellavalle RP. Top authors in dermatology: Comparisons

Correspondence: Luigi Naldi, UOC Dermatologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; Centro Studi GISED, Bergamo, Italy

Received for publication: 25 May 2021.  
Accepted for publication: 25 May 2021.

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

©Copyright: the Author(s), 2021  
Licensee PAGEPress, Italy  
*Dermatology Reports* 2021; 13:9274  
doi:10.4081/dr.2021.9274

of standardized database citation indicators. *J Am Acad Dermatol* 2021;S0190-9622.

2. Tognoni G, Bonati M. Second-generation clinical pharmacology. *Lancet* 1986;2: 1028-9.
3. Claude Bernard, *La Science Expérimentale*, Paris, Baillière, 1878.
4. Cochrane AL Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services. Nuffield Trust, 1972.
5. Dickersin K, Chalmers F. Thomas C Chalmers (1917-1995): a pioneer of randomised clinical trials and systematic reviews. *J R Soc Med* 2015;108:237-41.
6. Kumar V D. Academic nepotism - all that glitters is not gold. *J Adv Med Educ Prof* 2018;6:186-7.
7. Molina-Leyva A, Descalzo MA, García-Doval I. A Map of Clinical Dermatology Research Centers in Spain: Results of the MaIND Study. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:830-5.

## Cutaneous manifestation of polycystic ovary syndrome

Mohammad A. Abusailik,<sup>1</sup> Alsharif M. Muhanna,<sup>1</sup> Adam A. Almuhsen,<sup>1</sup> Abdullah M. Alhasanat,<sup>1</sup> Ayed M. Alshamaseen,<sup>2</sup> Safa M. Bani Mustafa,<sup>1</sup> Mohammed B. Nawaiseh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Jordanian Royal Medical Services, Amman;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Jordanian Royal Medical Services, Amman; <sup>3</sup>Jordanian Royal Medical Services, Amman, Jordan

### Abstract

The aim of this cross-sectional study, that included 146 polycystic ovary syndrome (PCOS) patients, was to evaluate the prevalence, severity and pattern of cutaneous manifestation in Jordanian women with PCOS, as well as their correlation with hormonal abnormalities. A thorough complete cutaneous examination, hormonal assays (Luteinizing hormone [LH], follicle stimulating hormone [FSH], prolactin, total testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate) and pelvic ultrasonography were done. The most common cutaneous features of PCOS were acne vulgaris (75.3%) followed by hirsutism (59.6%) then seborrhea (43.2%) and androgenetic alopecia (42.5%). Patients who had acne vulgaris presented at a younger age than patients who did not. Patients who had androgenetic alopecia and stria were older than patients with no such features. Moreover, all cutaneous manifestations of PCOS, except for acne, were associated with higher body mass index (BMI). Elevated LH:FSH ratio of more than 2:1 was the most common hormonal abnormality, followed by increased LH and total testosterone. Acne, hirsutism, androgenetic alopecia, seborrhea, acanthosis nigricans and skin tags are common cutaneous manifestations among Jordanian patients with PCOS. The existence of one or more of these features, especially in overweight and obese patients, should alert the physician towards the possibility of having PCOS.

### Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy that affects women, with prevalence ranging from 6-10% among women in their repro-

ductive years.<sup>1-3</sup> It is a multisystem metabolic disorder, with a significant impact on the quality of life as well as fertility.<sup>4,5</sup>

According to Rotterdam 2003 diagnostic criteria of PCOS, PCOS could be diagnosed if two of the following three criteria are present:<sup>6</sup>

- i. Oligoovulation and/or anovulation (<8 menses per 12≥month period).
- ii. Hyperandrogenism (clinical or laboratory).
- iii. Polycystic ovaries on ultrasound (≥12 follicles in each ovary measuring 2–9 mm in diameter and/or increased ovarian volume >10 ml).

Cutaneous changes are one of the earliest manifestations of PCOS, which include acne, hirsutism, androgenetic alopecia (AGA), stria, acanthosis nigricans (AN) and skin tags. As part of a multidisciplinary approach to these patients, dermatologists also play a major role in its management.

A study by Gowri indicated that the prevalence of cutaneous manifestations of PCOS was nearly 90%.<sup>7</sup> A number of studies have shown that acne was the most common dermatological manifestation followed by hirsutism, then seborrhea, then AN and AGA.<sup>7-10</sup>

Hirsutism, which is defined as excessive male pattern terminal, or coarse, hair growth in women,<sup>11</sup> was found to have the greatest impact on the quality of life among women with PCOS.<sup>12</sup> Acne was most often observed on the face and most acne lesions were distributed on the forehead followed by cheek, chin, and nose.<sup>9,10</sup> There is a strong correlation between acne and PCOS, as most women (83%) with acne had polycystic ovaries.<sup>13</sup> Hirsutism, acne vulgaris, and AGA are signs of hyperandrogenism, while AN is a cutaneous sign of hyperinsulinemia. Acne and androgenic alopecia are considered less reliable markers for hyperandrogenism than hirsutism.<sup>8,14,15</sup>

PCOS cutaneous features may differ in various ethnic groups.<sup>16,17</sup> In the Arab region, there is limited research about the dermatological manifestations of PCOS and to the best of our knowledge, there are no studies evaluating the cutaneous manifestations of PCOS among Jordanian women.

This study was carried out to identify the prevalence and pattern of cutaneous manifestations in Jordanian patients with PCOS, as well as their correlation with hormonal abnormalities.

### Materials and Methods

This is a multicenter cross-sectional

Correspondence: Mohammed Bassam Nawaiseh, Jordanian Royal Medical Services, Amman, Jubaiha 11941, Amman, Jordan.  
Tel: +962.797750246.  
E-mail: mohammednawaiseh.md@gmail.com

Key words: Polycystic ovary syndrome, Acne, Hirsutism, Androgenetic alopecia, Acanthosis nigricans.

Contributions: The authors contributed equally.

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

Funding: None.

Ethical approval: Institutional ethical approval was obtained from the Jordanian Royal Medical Services (JRMS) ethical committee (Approval # 3/2019).

Data availability: The dataset analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Please cite this article as: Abusailik MA, Muhanna AM, Almuhsen AA, et al. Cutaneous manifestation of polycystic ovary syndrome. *Dermatol Rep* 2021;13:8799.

Received for publication: 17 July 2020.  
Revision received: 18 March 2021.  
Accepted for publication: 25 March 2021.

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

©Copyright: the Author(s), 2021  
Licensee PAGEPress, Italy  
*Dermatology Reports* 2021; 13:8799  
doi:10.4081/dr.2021.8799

study that was approved by the Jordanian Royal Medical Services (JRMS) ethical committee. One hundred and forty-six patients attended the dermatology outpatient clinics in five hospitals of JRMS in the period between September 2018 and November 2019 fulfilling the eligibility criteria were included in the study and examined for the presence of cutaneous manifestations.

For each patient to be included in the study, the patient must fulfill the following inclusion criteria:

- i. Meeting Rotterdam 2003 diagnostic criteria of PCOS.<sup>6</sup>
- ii. Age between 18 to 40 years.
- iii. Willing to participate in the study.

Patients were excluded according to the following exclusion criteria:

- i. Being a pregnant or breastfeeding woman.

- ii. Presence of other associated comorbidities that lead to hormonal imbalance such as ovarian or adrenal neoplasm.
- iii. Taking hormonal therapy such as oral contraceptives or antiandrogens.

Written informed consent had been obtained from all of the participants, after which a detailed dermatological history and examination were elicited in each case. Height and weight of each patient were recorded to calculate the body mass index (BMI).

Hormonal profile was done on the second day of spontaneous menstruation including follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and prolactin. LH/FSH ratio of more than two was considered abnormal. Abdominal ultrasonography was done as part of the diagnostic criteria for PCOS.

Since there is no universally accepted grading system, we graded acne as comedonal, papulopustular or nodulocystic. According to Hayashi *et al.*, papulopustular acne was further sub classified based on the number of inflammatory eruptions as mild (0-5), moderate (6-20), severe (21-50), and very severe (more than 50).<sup>18</sup>

Women with hirsutism were assessed according to Ferriman-Gallwey score.<sup>19</sup> The

terminal hair density at 11 different body sites (lip, chin, chest, upper abdomen, lower abdomen, upper arm, forearm, thigh, lower leg, upper back, and lower back) were scored from zero (no excess hair growth) up to four (densely distributed hair), and a total score was calculated by summing the score of each body site. A score of eight or more was considered diagnostic of hirsutism.

AGA was assessed according to Sinclair scale for female pattern hair loss. Stage 1 is considered normal, stage 2 shows widening of the central part, stage 3 shows widening of the central part and loss of volume lateral to the part line, stage 4 shows the development of a bald spot anteriorly and stage 5 shows advanced hair loss.<sup>20</sup>

Seborrhea was clinically diagnosed by detecting dry, flaking scales on the scalp (dandruff or pityriasis simplex capiliti) or erythematous patches with yellow-gray scales that most commonly appear on the face, scalp, upper chest, and back (seborrheic dermatitis).<sup>21</sup> The diagnosis of AN was done clinically by observation of dark, coarse and thickened skin with a velvety texture, being symmetrically distributed on the neck, the axillae, antecubital and popliteal fossae and groin folds.<sup>22</sup> Skin tags and stria were clinically diagnosed through cutaneous examination.

## Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS version 25. Age was expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and other categorical data by frequency and percentage (Table 1). All statistical tests were two-sided and P-values < 0.05 were considered statistically significant. As age was normally distributed, we used independent samples t-test to assess if there was a difference in age among different cutaneous PCOS manifestations (Table 2). Hormonal levels were not normally distributed, thus Kruskal-Wallis test was used to assess the difference in hormonal profile between acne types, AGA stages, and seborrheic dermatitis severity. Table 3 includes details regarding the hormonal profile for the patients included in this study. Moreover, chi square test was used to compare the presence or absence of cutaneous features between normal weight (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) group and overweight-obese (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) group (Table 4), compare the number of patients having four or more cutaneous features among each cutaneous PCOS characteristic (Table 5), examine if there is an association between acne and seborrhea, and assess the difference between specific cutaneous manifestation and having high hormone levels (Table 6).

**Table 1. Prevalence and detailed characteristics of the PCOS cutaneous manifestations.**

| Cutaneous manifestation | Details  | Number (%) |
|-------------------------|--|------------|
| Acne vulgaris           | Comedonal acne   | 36 (32.7)  |
|                         | Mild papulopustular acne   | 16 (14.6)  |
|                         | Moderate papulopustular acne   | 21 (19.1)  |
|                         | Severe papulopustular acne   | 16 (14.6)  |
|                         | Very severe papulopustular acne  | 9 (8.1)    |
|                         | Nodulocystic acne  | 12 (10.9)  |
|                         | Total  | 110 (75.3) |
| Hirsutism               | 8-14   | 61 (70.1)  |
|                         | $\geq 15$  | 26 (29.9)  |
|                         | Total  | 87 (59.6)  |
| Seborrhea               | Dandruff (pityriasis simplex capiliti)   | 34 (54)    |
|                         | Mild seborrheic dermatitis   | 27 (42.9)  |
|                         | Severe seborrheic dermatitis   | 2 (3.1)    |
|                         | Total  | 63 (43.2)  |
| Androgenetic alopecia   | Widening of the central part (Stage 2)   | 23 (37.1)  |
|                         | Widening of the central part and loss of volume lateral to the part line (Stage 3) | 17 (27.4)  |
|                         | Bald spot anteriorly (Stage 4)   | 15 (24.2)  |
|                         | Advanced hair loss (Stage 5)   | 7 (11.3)   |
|                         | Total  | 62 (42.5)  |
| Stria                   | Total  | 52 (35.6)  |
| Acanthosis nigricans    | Total  | 46 (31.5)  |
| Skin tags               | Total  | 23 (15.8)  |
| Presenting feature      | No presenting feature  | 27 (18.5)  |
|                         | Hirsutism  | 63 (43.2)  |
|                         | Acne   | 36 (24.7)  |
|                         | Androgenetic alopecia  | 15 (10.3)  |
|                         | Stria  | 4 (2.7)    |
|                         | Acanthosis nigricans   | 1 (0.7)    |

## Results

A total of 146 Jordanian female patients diagnosed to have PCOS were included in this study and subjected to final analysis. The mean age was  $26.3 \pm 4.6$  years, the youngest patient was 18 years old and the oldest patient was 40 years old. The mean BMI was  $25.9 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup>, with about half of the patients being normal or underweight (74 patients, 50.7%). The most common cutaneous manifestation of PCOS among the patients in our study were acne vulgaris (n=110, 75.3%), followed by hirsutism (n=87, 59.6%), then seborrhea (n=63, 43.2%), AGA (n=62, 42.5%) and stria (n=52, 35.6%). The least common cutaneous features were AN (n=46, 31.5%) and skin tags (n=23, 15.8%). The most common presenting symptoms were hirsutism (n=63, 43.2%) followed by acne (n=36, 24.7%). Twenty-seven patients (18.5%) were referred to the dermatology clinic or presented for other complaints not related to PCOS (Table 1).

The most common sites of acne were chin (n=65), jawline (n=57), cheek (n=54), trunk (n=38), forehead (n=37), nose (n=30)

and lip (n=25). The most common sites of hirsutism were chin (n=50), thigh (n=47), lip (n=42) and upper chest (n=38). The most common sites of AN and skin tags were the neck and axilla.

We noted that patients who suffered from acne were younger than patients who did not (Mean differences [MD] = 4.9 years,  $p < 0.001$ ). Moreover, patients who had AGA (MD = -6.4 years,  $p < 0.001$ ) and stria (MD = -2.1 years,  $p = 0.008$ ) were older than patients who had no such features. More details can be found in Table 2.

Patients who had abnormal BMI (overweight or obese) were more likely to present with cutaneous manifestation of PCOS than patients with normal BMI (Table 4). One exception was acne vulgaris, where there was no significant difference ( $p = 0.149$ ) in acne prevalence between patients with normal (47.3%) and abnormal (52.7%) BMI groups. All patients who had skin tags or AN were either overweight or obese ( $p < 0.001$ ). Only two patients with stria had a normal BMI ( $p < 0.001$ ). Patients who had abnormal BMI were more likely to have hirsutism (60.9%,  $p = 0.001$ ), seborrhea (63.5%,  $p = 0.003$ ), and AGA (66.1%,  $p < 0.001$ ) than patients with normal BMI.

We found no significant association between acne and seborrhea,  $X^2 = 0.353$ ,  $p = 0.551$ . Although, not statistically significant ( $X^2 = 5.14$ ,  $p = 0.076$ ), we found that patients with nodulocystic acne (N=9, 75.0%) had seborrhea, compared to only three patients (25%) with no seborrhea. Patients with papulopustular and comedonal acne had seborrhea in 41.9% and 38.8% of cases.

Patients with either one of the following features; stria (96.2%), skin tags (95.7%), AN (93.5%), seborrhea (66.7%), AGA (64.5%), and hirsutism (62.1%) were more likely to have four or more PCOS features ( $p < 0.001$ ) than patients with no such features, with a very strong correlation ( $\phi > 0.25$ ). This implies that these skin characteristics were more likely to show up collectively (Table 5).

Regarding laboratory abnormalities, elevated LH:FSH ratio of more than 2:1 was the most common hormonal abnormality in our patients, followed by increased LH and total testosterone (Table 3). Thirty eight percent (38.4%) of our patients had normal hormonal profiles, while the rest (61.6%) presented with one or more hormonal abnormalities (including abnormal

**Table 2. Age differences among PCOS cutaneous manifestations.**

| Manifestation         |         | Mean age in years (SD) | MD   | P-value | 95% CI       |
|-----------------------|---------|------------------------|------|---------|--------------|
| Acne vulgaris         | Without | 30.1 (4.5)             | 4.9  | <0.001  | (3.4, 6.5)   |
|                       | With    | 25.1 (4.0)             |      |         |              |
| Hirsutism             | Without | 26.0 (5.0)             | -0.5 | 0.507   | (-2.0, 1.0)  |
|                       | With    | 26.5 (4.4)             |      |         |              |
| Seborrhea             | Without | 26.3 (4.8)             | -0.1 | 0.911   | (-1.6, 1.4)  |
|                       | With    | 26.4 (4.4)             |      |         |              |
| Androgenetic Alopecia | Without | 23.6 (2.8)             | -6.4 | <0.001  | (-7.5, -5.3) |
|                       | With    | 30.0 (4.0)             |      |         |              |
| Stria                 | Without | 25.6 (4.5)             | -2.1 | 0.008   | (-3.6, -.5)  |
|                       | With    | 27.7 (4.6)             |      |         |              |
| Acanthosis nigricans  | Without | 26.0 (4.7)             | -1.1 | 0.204   | (-2.6, 0.5)  |
|                       | With    | 27.0 (4.3)             |      |         |              |
| Skin tags             | Without | 26.2 (4.9)             | -0.9 | 0.365   | (-3.0, 1.1)  |
|                       | With    | 27.1 (3.0)             |      |         |              |

SD, Standard Deviation; MD, Mean Difference; CI, Confidence Interval.

**Table 3. Hormonal profile for the patients in our study.**

|                                 | Normal value        | Median (IQR)  | Number of abnormally high level (%) |
|---------------------------------|---------------------|---------------|-------------------------------------|
| LH                              | (2.4 to 12.6) IU/L  | 10.2 (3.3)    | 34 (23.3)                           |
| FSH                             | (3.5 to 12.5) IU/L  | 5.9 (2.3)     | 4 (2.7)                             |
| LH/FSH Ratio                    | <2                  | 1.7 (1.3)     | 65 (44.5)                           |
| Total testosterone              | (8.4 to 48.1) ng/dl | 26.0 (14.0)   | 28 (19.2)                           |
| Free testosterone               | (0.3 -2) pg/ml      | 0.8 (0.7)     | 4 (2.7)                             |
| Dehydroepiandrosterone (DHEA-S) | (145 to 395) µg/dL  | 250.5 (106.0) | 3 (2.1)                             |
| Prolactin                       | (8.4 to 23.3) ng/ml | 15.1 (10.0)   | 8 (5.5)                             |

IQR, Interquartile range.

LH:FSH ratio). Patients who had one abnormal hormonal level were 52 (35.6%), and two or more abnormal hormonal levels were 28 (26.1%).

Patients with acne (23.6%) were more likely to have abnormally high total testosterone level than patients with no acne (5.6%),  $p=0.026$ . AN was associated with having abnormally high LH levels ( $p=0.003$ ) and LH/FSH ratio ( $p=0.021$ ). The absence of AGA was associated with higher total testosterone ( $p=0.018$ ). Skin tags were associated with having abnormally high LH levels ( $p=0.017$ ). Seborrhea was associated with higher free testosterone ( $p=0.033$ ).

Total testosterone level was statistically higher in Nodulocystic Acne (mean rank =

**Table 4. The prevalence of cutaneous features among different BMI groups.**

|                       | BMI group | N (%)      | P-value |
|-----------------------|-----------|------------|---------|
| Acne vulgaris         | ≤24.9     | 52 (47.3)  | 0.149   |
|                       | ≥25       | 58 (52.7)  |         |
| Hirsutism             | ≤24.9     | 34 (39.1)  | 0.001   |
|                       | ≥25       | 53 (60.9)  |         |
| Seborrhea             | ≤24.9     | 23 (36.5)  | 0.003   |
|                       | ≥25       | 40 (63.5)  |         |
| Androgenetic alopecia | ≤24.9     | 21 (33.9)  | <0.001  |
|                       | ≥25       | 41 (66.1)  |         |
| Stria                 | ≤24.9     | 2 (3.8)    | <0.001  |
|                       | ≥25       | 50 (96.2)  |         |
| Acanthosis nigricans  | ≤24.9     | 0 (0.0)    | <0.001  |
|                       | ≥25       | 46 (100.0) |         |
| Skin tags             | ≤24.9     | 0 (0.0)    | <0.001  |
|                       | ≥25       | 23 (100.0) |         |

**Table 5. Chi square to compare the number of patients having four or more cutaneous features among each cutaneous PCOS characteristic**

| Variables             | N (%) of patients with 4 or more cutaneous features |           | P-value | Phi correlation |
|-----------------------|---|-----------|---------|-----------------|
| Acne                  | Without   | 12 (33.3) | 0.084   | 0.151           |
|                       | With  | 56 (50.9) |         |                 |
| Hirsutism             | Without   | 14 (23.7) | <0.001  | 0.377           |
|                       | With  | 54 (62.1) |         |                 |
| Acanthosis nigricans  | Without   | 25 (25.0) | <0.001  | 0.638           |
|                       | With  | 43 (93.5) |         |                 |
| Androgenetic alopecia | Without   | 28 (33.3) | <0.001  | 0.309           |
|                       | With  | 40 (64.5) |         |                 |
| Stria                 | Without   | 18 (19.1) | <0.001  | 0.739           |
|                       | With  | 50 (96.2) |         |                 |
| Skin tags             | Without   | 46 (37.4) | <0.001  | 0.425           |
|                       | With  | 22 (95.7) |         |                 |
| Seborrhea             | Without   | 26 (31.3) | <0.001  | 0.351           |
|                       | With  | 42 (66.7) |         |                 |

**Table 6. Chi square to test the difference in abnormally high hormonal levels among different PCOS cutaneous manifestations.**

|                       |         | High LH   | High FSH | High LH/FSH | High Prolactin | High Total Testosterone | High Free Testosterone | DHEAs   |
|-----------------------|---------|-----------|----------|-------------|----------------|-------------------------|------------------------|---------|
| Acne                  | Absent  | 10 (27.8) | 1 (2.8)  | 19 (52.8)   | 2 (5.6)        | 2 (5.6)                 | 0 (0.0)                | 1 (2.8) |
|                       | Present | 24 (21.8) | 3 (2.7)  | 46 (41.8)   | 6 (5.5)        | 26 (23.6)               | 4 (3.6)                | 2 (1.8) |
|                       | P-value | 0.499     | 1.000    | 0.334       | 1.000          | 0.026                   | 0.572                  | 1.000   |
| Hirsutism             | Absent  | 12 (20.3) | 2 (3.4)  | 21 (35.6)   | 2 (3.4)        | 10 (16.9)               | 1 (1.7)                | 0 (0.0) |
|                       | Present | 22 (25.3) | 2 (2.3)  | 44 (50.6)   | 6 (6.9)        | 18 (20.7)               | 3 (3.4)                | 3 (3.4) |
|                       | P-value | 0.553     | 1.000    | 0.090       | 0.474          | 0.671                   | 0.648                  | 0.273   |
| Acanthosis nigricans  | Absent  | 16 (16.0) | 3 (3.0)  | 38 (38.0)   | 5 (5.0)        | 16 (16.0)               | 1 (1.0)                | 3 (3.0) |
|                       | Present | 18 (39.1) | 1 (2.2)  | 27 (58.7)   | 3 (6.5)        | 12 (26.1)               | 3 (6.5)                | 0 (0.0) |
|                       | P-value | 0.003     | 1.000    | 0.021       | 1.000          | 0.177                   | 0.093                  | 0.552   |
| Androgenetic alopecia | Absent  | 17 (20.2) | 2 (2.4)  | 35 (41.7)   | 3 (3.6)        | 22 (26.2)               | 3 (3.6)                | 3 (3.6) |
|                       | Present | 17 (27.4) | 2 (3.2)  | 30 (48.4)   | 5 (8.1)        | 6 (9.7)                 | 1 (1.6)                | 0 (0.0) |
|                       | P-value | 0.328     | 1.000    | 0.501       | 0.285          | 0.018                   | 0.637                  | 0.262   |
| Stria                 | Absent  | 19 (20.2) | 2 (2.1)  | 36 (38.3)   | 4 (4.3)        | 15 (16.0)               | 1 (1.1)                | 3 (3.2) |
|                       | Present | 15 (28.8) | 2 (3.8)  | 29 (55.8)   | 4 (7.7)        | 13 (25.0)               | 3 (5.8)                | 0 (0.0) |
|                       | P-value | 0.307     | 0.616    | 0.056       | 0.456          | 0.195                   | 0.129                  | 0.307   |
| Skin tags             | Absent  | 24 (19.5) | 3 (2.4)  | 51 (41.5)   | 7 (5.7)        | 23 (18.7)               | 3 (2.4)                | 3 (2.4) |
|                       | Present | 10 (43.5) | 1 (4.3)  | 14 (60.9)   | 1 (4.3)        | 5 (21.7)                | 1 (4.3)                | 0 (0.0) |
|                       | P-value | 0.017     | 1.000    | 0.110       | 1.000          | 0.774                   | 1.000                  | 1.000   |
| Seborrhea             | Absent  | 20 (24.1) | 1 (1.2)  | 34 (41.0)   | 4 (4.8)        | 11 (13.3)               | 0 (0.0)                | 3 (3.6) |
|                       | Present | 14 (22.2) | 3 (4.8)  | 31 (49.2)   | 4 (6.3)        | 17 (27.0)               | 4 (6.3)                | 0 (0.0) |
|                       | P-value | 0.845     | 0.315    | 0.401       | 0.726          | 0.055                   | 0.033                  | 0.259   |

P value is two sided, # number.

124.2) than in Papulopustular (mean rank = 74.9) or Comedonal (mean rank = 60.4) acne types,  $X^2=21.7$ ,  $p<0.001$ . There was no statistically significant difference in hormonal levels between different AGA stages. Severe seborrheic dermatitis (mean rank = 145.5) was associated with higher ( $p=0.043$ ) free testosterone levels than mild seborrheic dermatitis (mean rank = 73.5) and dandruff (mean rank = 81.2).

## Discussion

Cutaneous manifestations of PCOS occur early in the course of the disease and play a role in diagnosis and in the therapeutic options. The vast majority of PCOS patients have attended or been referred to the dermatology clinics seeking management of these cutaneous manifestations. PCOS and its cutaneous features in particular affect the quality of life and the psychological well-being.<sup>23</sup> Therefore, we conducted this study to assess the prevalence, severity and characteristics of these cutaneous manifestations in Jordanian patients, in order to achieve careful assessment, timely and appropriate management, and reduction in psychological burden of PCOS.

In our study we found that patients with AGA and stria were older than patients who had no such features. Moreover, patients who had abnormal BMI (overweight or obese) were more likely to present with cutaneous manifestation of PCOS, except for acne, than patients with normal BMI. Patients having either of the cutaneous features, except for acne, were more likely to have four or more PCOS cutaneous manifestations, especially AN or stria or skin tags, as more than 90% of patients who have these features have multiple manifestations.

A number of studies have shown that acne was the most common PCOS dermatological manifestation, followed by hirsutism, seborrhea, AN and AGA which is concordant with the results of our study.<sup>8-10</sup> Gowri found that the prevalence of cutaneous manifestations of PCOS was nearly 90%, in our study all the patients were affected by at least one cutaneous feature.<sup>7</sup>

In our study, acne vulgaris was the most common cutaneous feature of PCOS, affecting three quarters of the patients (75.3%), which is slightly higher but consistent with the findings from other studies, in which the prevalence of acne among PCOS patients was between 57% and 67.5%.<sup>7,24-27</sup> Although acne was the most common feature, it was the second presenting symptom. The distribution of acne lesions is similar to

acne patients in the general population and in hirsute patients,<sup>28,29</sup> affecting most commonly the chin, jawlines, cheeks, and trunk. Acne presents usually in adolescent and young adults,<sup>30</sup> that is also true for PCOS patients who had acne as they were younger than patients who had not. Acne in PCOS patients tends to be more severe, and resistant to the available therapeutic options, 33.6% of acne patients in our study had severe acne, while only 15% of Jordanian acne patients had severe acne.<sup>31</sup> Acne was the only cutaneous feature of PCOS which was not associated with being overweight or obese, also it was the only feature that did not tend to occur with other features. Thus, acne may be the only presenting cutaneous feature of PCOS. Therefore, all women with acne should be suspected to have PCOS and asked about their menstrual patterns. Those who have menstrual disturbances should have hormonal profile and pelvic ultrasound for ovarian visualization.

PCOS is the most common cause of hirsutism, it is responsible for nearly 70% of hirsutism cases, followed by idiopathic hirsutism (20%).<sup>32</sup> Moreover, it is considered to be the earliest cutaneous feature in PCOS.<sup>33</sup> In the Arab world, PCOS was the commonest cause of hirsutism (91%, 82% and 72.6%) among women in the United Arab of Emirates, Saudi Arabia and Lebanon, respectively.<sup>34-36</sup> The frequency of hirsutism in our study was 59.6%, this result was higher than other studies from USA with a prevalence of 43.9%,<sup>25</sup> India with a prevalence of 47.1%,<sup>27</sup> but was much lower than the what was reported in other arabic countries and in a study done by Saxena *et al.*, in which the prevalence of hirsutism in lean PCOS patients was 81% and in overweight PCOS patients was 89%.<sup>37</sup> The prevalence of hirsutism among PCOS patients in these studies is generally above 40%, which is much higher than the 5%-10% prevalence of hirsutism in women of childbearing age.<sup>38-40</sup> Hirsutism was the most common presenting complaint and reported by our patients to be the most worrying feature that brings them to seek medical consultation, especially in women from rural areas in Jordan; this is most likely due to the social stigma of hirsutism, and lack of hair removal laser clinics.

AGA results from the conversion of scalp terminal hairs into smaller vellus hairs in a characteristic pattern.<sup>41</sup> The prevalence of AGA in our study was 42.5% while the prevalence of AGA in the general population of women under the age of 50 is only 6%.<sup>42</sup> This significant difference confirms the role of metabolic derangement of PCOS in the pathogenesis of androgenetic alopecia. Our result was slightly higher than

those reported in previous studies with prevalences between 31% and 35%.<sup>43,44</sup> The age difference was statistically significant between PCOS patients with and without AGA (30 years vs 23.6 years, respectively), this is consistent with different studies that were reviewed by Ramos *et al.*, which stated that AGA increases with age and has a slow and progressive course.<sup>45</sup> Only 10% of patients presented were concerned about androgenetic alopecia, this might be because most of our patients wear a veil (Islamic hijab) that mask this symptom when they socialize with other people, and because most of our patients had AGA stage 2 and 3 (64.5%) that might be unnoticeable by others.

Seborrhea was present in 43.2% of PCOS patients, mostly in the form of dandruff and mild seborrheic dermatitis. Only two cases had widespread severe seborrheic dermatitis. Similar prevalence (41.9%) was found by Jain *et al.*,<sup>26</sup> but the prevalence in our study was higher than the prevalence found in other studies (21.42%, 29%, and 34.7%).<sup>27,43-45</sup>

AN was observed in 31.5% of our PCOS patients. All PCOS patients with AN were either overweight or obese, which is predictable because this dermatosis is weight dependent, and lesions may completely regress with weight reduction.<sup>46,47</sup> Our study results are consistent with studies done by Yerram *et al.* and Jain *et al.* who found similar results, 34.2% and 35.3%, respectively.<sup>26,27</sup> Shivaprakash *et al.*<sup>48</sup> found a higher prevalence of AN in PCOS patients (56%). Higher prevalence of AN (69%) was found by Sharquie *et al.* in the neighboring country Iraq.<sup>49</sup> They included only infertile women who were suspected to have higher BMI and greater hormonal, biochemical and metabolic abnormalities, this would explain the high incidence of AN in this study.

Obesity (BMI  $\geq 30$ ) and overweight (BMI 25-29.9) presented in 49.2% of patients, which is lower than 58% and 62.8% found in other studies.<sup>27,37</sup> A systematic review that included 106 studies concluded that women with PCOS had a greater risk of being overweight or obese.<sup>50</sup> Additionally, we found a statistically significant association between all cutaneous features of PCOS (except for acne) and BMI, as patients with higher BMI, had more cutaneous features of PCOS. Obesity is associated with relative functional hyperandrogenism that is associated with increased testosterone level in PCOS patients.<sup>51,52</sup>

Stria and skin tags presented in 35.6% and 15.8% respectively, and occurred almost exclusively in obese and overweight patients. Yerram *et al.* found higher preva-

lence of stria (48.5%) and similar prevalence of skin tags (17.14%).<sup>27</sup> Jain *et al.* found a lower prevalence of skin tags (11.8%).<sup>26</sup>

After a thorough investigation of the literature on hormonal abnormalities and correlation between these abnormalities and cutaneous manifestation of PCOS, we found equivocal and varied results. The factors that play a role in this variation are different genetic architectures and PCOS phenotypes, ethnicity and different available hormonal assays.<sup>16,17,53,54</sup> In our study, the most common hormonal abnormality was elevated LH:FSH ratio (44.5%), followed by increased LH level (34%) and elevated total testosterone (28%). Similar to our study, Jain *et al.* and Keen *et al.* found elevated LH:FSH ratio to be the most frequent hormonal abnormality, occurring at comparable percentages (45% and 38%, respectively), followed by elevated total testosterone (35% and 28%, respectively) and increased LH level (21% and 16%, respectively).<sup>26,44</sup> On the other hand, Gowri found that elevated total testosterone level to be the most frequent hormonal abnormality (55%), followed by increased LH ratio (35%) which is similar to the results of our study. However the percentage of increased LH:FSH ratio (27.5%) was lower than what found in our study.<sup>7</sup> About 38% of PCOS patients in our study have normal hormonal profile, this finding confirms that hormonal abnormalities is not a prerequisite for the diagnosis of PCOS.<sup>6</sup>

In this study, certain cutaneous features were associated with specific laboratory abnormalities (Table 6). Acne was associated with higher total testosterone levels. Comedonal and papulopustular acne were associated with slightly lower biochemical hyperandrogenemia than nodulocystic acne, which has statistically significant association with elevated total testosterone level. Moreover, Franik *et al.* found that the severity of acne was correlated only with higher dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-s) concentration; other androgens did not affect the severity.<sup>55</sup> Conversely, another study indicated that acne was unreliable marker of biochemical hyperandrogenism.<sup>25</sup> In this study, although there was no statistically significant association between hirsutism and laboratory hyperandrogenemia or other laboratory abnormalities, hirsutism is considered by other researchers as a reliable marker for clinical hyperandrogenism.<sup>8,14,15</sup> In accordance with Cela *et al.*, AGA was associated with high total testosterone level. In contrast, Quinn did not find any association between biochemical hyperandrogenemia and AGA.<sup>56,57</sup> AN was associated with high LH and increased

LH:FSH ratio. Timothy reported an association between AN and elevated free testosterone level and concluded that AN is a marker of biochemical hyperandrogenism and warrants further diagnostic evaluation for metabolic co-morbidities that may lead to long term complication.<sup>25</sup>

The findings of this study have to be seen in the light of some limitations. The first includes the effect of previous or current therapies (*e.g.* topical and systemic acne therapy, topical minoxidil, hair reducing therapy and weight control measures) on the clinical presentation, which could not be minimized. Additionally, as with all cross-sectional studies which provide only a view at single point in time: these findings might differ if another time interval had been used.

## Conclusions

PCOS is a disease of childbearing age females, which has various cutaneous presentations. Acne, hirsutism, AGA, seborrhea, AN, skin tags and stria have strong association with PCOS. The existence of one or more of these cutaneous features, especially in overweight and obese patients, should alert the physician towards the possibility of having PCOS. A multidisciplinary approach should be followed in dealing with a case of PCOS with involvement of a gynecologist, dermatologist, endocrinologist, psychiatrics and nutritionist in order to put a proper management plan and reduce the physical and psychological burden of the disease.

## References

1. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:193-205.
2. Nidhi R, Padmalatha V, Nagarathna R, Amritanshu R. Prevalence of polycystic ovarian syndrome in Indian adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:223-7.
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
4. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001;7:405-10.
5. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5801-7.
6. Eshre TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
7. Gowri BV, Chandravathi PL, Sindhu PS, Naidu KS. Correlation of skin changes with hormonal changes in polycystic ovarian syndrome: A cross-sectional study clinical study. *Indian J Dermatol* 2015;60:419.
8. Clark C, Shalita A, Lowenstein E, et al. The dermatologic manifestation of hyperandrogenism: A retrospective chart review: P1131. *J Am Acad Dermatol* 2011;64.
9. Hong JS, Kwon HH, Park SY, et al. Cutaneous manifestations of the subtypes of polycystic ovary syndrome in Korean patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:42-7.
10. Feng J, Guo Y, Ma L, et al. Prevalence of dermatologic manifestations and metabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome in north China. *J Cosmet Dermatol* 2018;17:511-7.
11. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:737-54.
12. Khomami MB, Tehrani FR, Hashemi S, et al. Of PCOS symptoms, hirsutism has the most significant impact on the quality of life of Iranian women. *PLoS One* 2015;10:e0123608.
13. Bunker CB, Newton JA, Kilborn J, et al. Most women with acne have polycystic ovaries. *Br J Dermatol* 1989;121:675-80.
14. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:201-19.
15. Essah PA, Wickham III EP, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol* 2006;24:289-98.
16. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:202-6.
17. Huang Z, Yong EL. Ethnic differences: Is there an Asian phenotype for polycystic ovarian syndrome? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:46-55.
18. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M, Group AS. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol*

- 2008;35:255–60.
19. Lumezi BG, Berisha VL, Pupovci HL, et al. Grading of hirsutism based on the Ferriman-Gallwey scoring system in Kosovar women. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* 2018;35:631.
  20. Gupta M, Mysore V. Classifications of patterned hair loss: a review. *J Cutan Aesthetic Surg* 2016;9:3.
  21. Plewig G, Jansen T. Seborrhic dermatitis. *Fitzpatrick's Dermatol Gen Med* 1999;1:1482–9.
  22. Piske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:239.
  23. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Psychol Med* 2018;40:239–46.
  24. Singh A, Chaudhary RKP. Study of Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovarian Syndrome. *JMSCR* 2017;5:21177–82.
  25. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. *JAMA Dermatol* 2016;152:391–8.
  26. Jain P, Jain S, Singh A, Goel S. Pattern of dermatologic manifestations in polycystic ovarian disease cases from a tertiary care hospital. *Int J Adv Med* 2018;5:197–201.
  27. Yerram C, Rao GV, Kilaru KR. Study of cutaneous manifestations in patients with polycystic ovarian syndrome attending a tertiary care centre. *Int J Res* 2019;5:481.
  28. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:335.
  29. Lumezi BG, Pupovci HL, Berisha VL, et al. Acne in hirsute women. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* 2014;31:356.
  30. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003;206:7.
  31. El Akawi Z, Abdel Latif Nembr N, Razzak A, Al Aboosi M. Factors believed by Jordanian acne patients to affect their acne condition. *EMHJ-East Mediterr Health J* 2006;12:840–6.
  32. Kopera D, Wehr E, Obermayer-Pietsch B. Endocrinology of hirsutism. *Int J Trichology* 2010;2:30.
  33. Nazir F, Tasleem H, Tasleem S, et al. Polycystic ovaries in adolescent girls from Rawalpindi. *JPM-A-J Pak Med Assoc* 2011;61:960.
  34. Gatee OB, Al Attia HM, Salama IA. Hirsutism in the United Arab Emirates: a hospital study. *Postgrad Med J* 1996;72:168–71.
  35. Al-Ruhaily AD, Malabu UH, Sulimani RA. Hirsutism in Saudi females of reproductive age: a hospital-based study. *Ann Saudi Med* 2008;28:28–32.
  36. Zreik RS, Nasrallah MP. The prevalence of endocrinopathies among Lebanese women presenting with hirsutism to an endocrine clinic. *Leban Med J* 2014;103:1–6.
  37. Saxena P, Prakash A, Nigam A, Mishra A. Polycystic ovary syndrome: Is obesity a sine qua non? A clinical, hormonal, and metabolic assessment in relation to body mass index. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:996.
  38. Olsen EA. Disorders of hair growth: diagnosis and treatment. McGraw-Hill; 2003.
  39. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815–30.
  40. Sachdeva S. Hirsutism: evaluation and treatment. *Indian J Dermatol* 2010;55:3.
  41. Simpson NB, Barth JH. Hair patterns: hirsuties and baldness. *Dis Hair Scalp 3rd Edn Oxf Blackwell Sci* 1997;67–122.
  42. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2001;144:297–304.
  43. Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:199.
  44. Keen MA, Shah IH, Sheikh G. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome: A cross-sectional clinical study. *Indian Dermatol Online J* 2017;8:104.
  45. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *Ann Bras Dermatol* 2015;90:529–43.
  46. Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992;128:941–4.
  47. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:173–9.
  48. Shivaprakash G, Basu A, Ashwin Kamath PS, et al. Acanthosis nigricans PCOS patients and its relation with type 2 diabetes mellitus and body mass at a tertiary care hospital in southern India. *J Clin Diagn Res JCDR* 2013;7:317.
  49. Sharquie KE, Al-Bayatti A, Al-Bahar AJ, Al-Zaidi Q. Acanthosis nigricans as skin manifestation of polycystic ovaries syndrome in primary infertile females. 2004
  50. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:618–37.
  51. Pasquali R. The endocrine impact of obesity in eumenorrheic women. *Androg Excess Disord Women Phila PA Lippincott-Raven*. 1997;455–61.
  52. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:430–6.
  53. Day F, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet* 2018;14:e1007813.
  54. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life* 2015;8:142.
  55. Franik G, Bizoń A, Włoch S, et al. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci Internet* 2018;4411–8.
  56. Cela E, Robertson C, Rush K, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003;149:439–42.
  57. Quinn M, Shinkai K, Pasch L, et al. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertil Steril* 2014;101:1129–34.



# Pyogenic granuloma arising within capillary malformations in children: A case report and literature review

Alessandra Rancan,<sup>1,2</sup>  
Alessandro Boscarelli,<sup>2</sup>  
Daniela Codrich,<sup>2</sup> Irene Berti,<sup>3</sup>  
Edoardo Guida,<sup>2</sup> Jürgen Schleeff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Surgery Unit, Department of Women's and Children's Health, University of Padua; <sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery and Urology, Institute for Maternal and Child Health - IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Unit of Pediatric Dermatology, Institute for Maternal and Child Health - IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italy

## Abstract

Pyogenic granuloma (PG) is an acquired benign vascular hyperplasia. Even though PG is not so rare, its etiology is still unclear. Assuredly, an association between vascular anomalies and PG is an extremely rare finding, and a proper management of these cases is not well standardized to date. Herein, we report our experience with a giant PG arising spontaneously within a port-wine stain of the thorax. Previous cases reported in the pediatric literature and strategies of treatment are also discussed.

## Introduction

Pyogenic granuloma (PG), also known as lobular capillary hemangioma, is an acquired benign vascular hyperplasia. The etiology of PG is still unclear, and it mainly develops in children and young adults. PG usually presents as a red papular lesion that grows rapidly, bleeds with minor trauma and tends to ulcerate. PG generally occurs on skin and mucous membranes (face, trunk, oral cavity), but it can be occasionally found in other sites such as the gastrointestinal tract or the larynx. PG can arise spontaneously, in sites of injury, after laser treatment or within capillary malformations. It can also be associated with pregnancy, as well as certain medications.<sup>1-4</sup> Despite its relatively high occurrence, the diagnosis and treatment of PG is not still well standardized, especially in case of uncommon presentations. Herein, we report a case of a giant PG arising spontaneously within a capillary malformation of the chest

in a female child. Previous cases reported in the pediatric literature and strategies of treatment are also discussed.

## Case Report

A 4-year-old girl with a history of a capillary malformation (port-wine stain type) located on the left antero-superior part of the thorax presented to our Pediatric Dermatologic Unit because of a new lesion growing on her birthmark. There was no history of trauma, laser treatment, or medications use. The lesion was painless and no signs of ulceration were present. Six months after occurrence, the patient returned referring about an extremely rapid growth of the lesion with several episodes of secretion of blood and serum. On physical examination the lesion presented as an exophytic, purple-blue, moist tumor, with an ulcerated surface (Figure 1). The ultrasonographic findings demonstrated a lobulated lesion of nearly 10×16 millimeters, with proper arterial and venous flow at the color doppler study. Patient was scheduled for surgery, and surgical excision of the lesion was performed by ligating the vascular pedicle at its base. The histologic analysis described a giant ulcerated pyogenic granuloma (18×15×14 millimeters) with an internal cavernous component arising on a capillary malformation of the skin (Figure 2). Because of its extension, primary excision of the entirety of the port-wine stain was not carried out and part of the birthmark was left untreated. Unfortunately, two weeks after surgery the patient experienced a dehiscence of the surgical wound. Thus, it was treated conservatively using a spray containing silver (Hyalosilver®) and hyaluronic acid-based dressing (Connectivine®) with prompt resolution and good aesthetic outcome. The patient is regularly followed up for recurrence, and an eventual second-look surgery for scar revision and radical excision of the capillary malformation.

## Discussion

Port-wine stains (PWS) are a type of congenital capillary malformation that presents as a homogenous deep red or purple macule at birth. They are usually unilateral and tend to persist into adulthood, causing mainly cosmetic concern. In case of eyelids and/or frontotemporal involvement, glaucoma and Sturge-Weber Syndrome always need to be ruled out because PWS are known to be associated with deeper tissue

Correspondence: Alessandro Boscarelli, Department of Pediatric Surgery and Urology, Institute for Maternal and Child Health - IRCCS "Burlo Garofolo", via dell'Istria, 65/1, 34137 Trieste (TS), Italy.  
Tel.: +39.040.3785372.  
E-mail: tboscar@hotmail.it

Pyogenic granuloma; port-wine stain; children; case report; literature review.

Acknowledgments: The Authors would like to thank Prof. Dr. Rosanna Bussani from *Institute of Pathological Anatomy, Riuniti Hospital, University of Trieste, Trieste, Italy* for her support with histopathological analysis.

Contributions: Dr. Rancan, Dr. Boscarelli, Dr. Codrich, and Dr. Guida had a major role in the study design, interpretation of data, and drafting of the manuscript. Dr. Berti and Dr. Schleeff supervised the study, read and approved the final manuscript.

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

Funding: None.

Informed consent: Consent to publish this report not obtained. The report does not contain any personal information that could lead to identification of the patient.

Please cite this article as: Rancan A, Boscarelli A, Codrich D, et al. Pyogenic granuloma arising within capillary malformations in children: A case report and literature review. *Dermatol Rep* 2021;13:9115.

Received for publication: 2 March 2021.

Revision received: 29 March 2021.

Accepted for publication: 8 April 2021.

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

©Copyright: the Author(s), 2021

Licensee PAGEPress, Italy

*Dermatology Reports* 2021; 13:9115

doi:10.4081/dr.2021.9115

hyperplasia and/or malformations.<sup>5</sup> Microscopically, PWS are composed of dilated venules and capillaries in the dermis. An association between PWS and PG has already been reported, although it represents a sporadic finding. In fact, erythrocyte stasis may cause changes in the PWS and consequently arteriovenous malformations or tumors can develop.<sup>6-8</sup> PG frequently occurs after laser treatment, local trauma, or during pregnancy and it could present in a variety of locations. Assuredly, highly vascularized areas such as the fingers, hands, lips, tongue and face are preferred sites. So,

it has been suggested that the spontaneous development of PG in PWS might be associated with the formation of microscopic arteriovenous anastomoses in the context of the ectatic capillaries. In clinical practice, presentation without predisposing factors is rare and it can put the physicians in alarm, especially in case of skin location due to rapid growth and macroscopic similarity with malignant lesions such as amelanotic melanoma.<sup>8,9</sup>

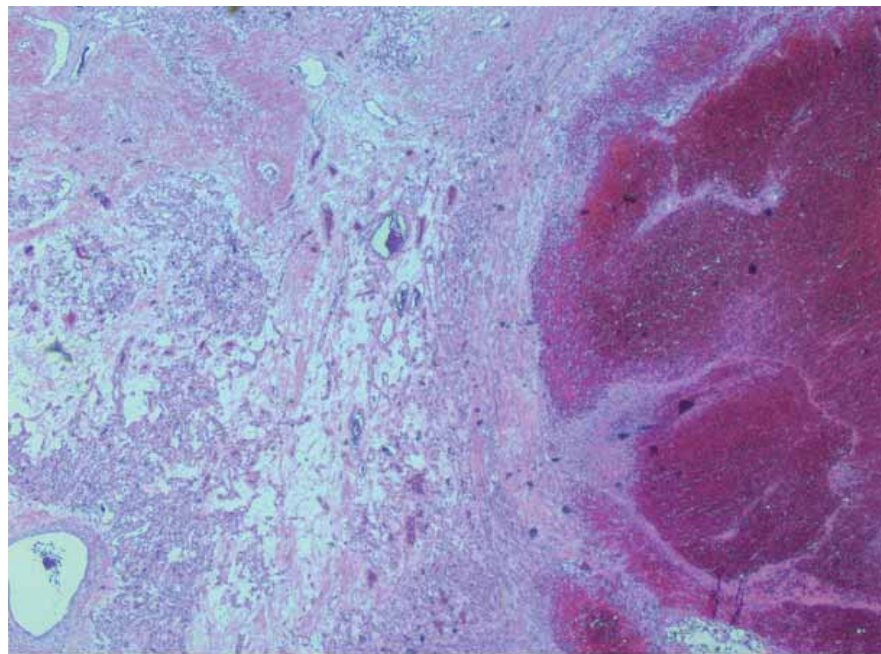
A literature review was conducted on PubMed, Scopus and Web of Science. Every article was analyzed in order to detect pediatric (<18 years old) cases. The research included the following MeSH terms: “pyogenic granuloma”, “port-wine stain” and “nevus flammeus”. A total of 97 results were found (Figure 3). One paper reported a pediatric case but detailed informations were lacking, and thus it was excluded.<sup>10</sup> The total number of previously reported cases was 7 (Table 1). In contrast with the previously reported adult cases, predisposing factors such as manipulation or syndromic context were present in only two children. Particularly, one occurring after flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment,<sup>11</sup> and one in the context of phacomatosis pigmentovascularis and Sturge-Weber syndrome.<sup>12</sup> This may be consequent to a missed information (e.g., history of trauma not reported) or it may suggest a different pathogenesis in children. Interestingly, a cavernous component or the presence of microscopic arteriovenous anastomoses can be present in the capillary malformations in pediatric patients, but it could remain unknown because the diagnosis of PWS is commonly clinic and rarely demands further investigations.<sup>7</sup> However, pathogenic mechanisms of PG arising on PWS are still poorly understood and we found no agreement in management and treatment strategies among authors. Undoubtedly, surgical excision of the PG with sparing of the underlying PSW appears to be the preferred treatment. Nevertheless, in 2 cases recurrence was observed with one

or multiple satellite lesions.<sup>3,13</sup> This suggests that having developed a PG on a PWS may predispose to further tumor formation, although there is no scientific evidence up to date. Since recurrence is a potential and established complication, we suggest that

radical excision of the entire PWS together with the PG should be always taken into consideration when feasible. Unfortunately, PWS often involves the face or extended areas of the body, thus surgical management can be challenging. Consequently, scarifica-



**Figure 1.** Close-up view of anterior (left) and lateral (right) appearance of a giant pyogenic granuloma arising within a capillary malformation of the anterior thoracic wall.



**Figure 2.** Microscopic image of the giant pyogenic granuloma taken through a 2.5X objective on hematoxylin and eosin-stained histological section.

**Table 1.** Previous reported cases of pyogenic granuloma (PG) arising within a port-wine-stain (PWS) in children.

| Reference                          | Age         | Sex | Location(s)        | Treatment                   | Notes  |
|------------------------------------|-------------|-----|--------------------|-----------------------------|--|
| Warner, 1968 [13]                  | 8-year-old  | M   | Sternum            | Cauterization               | Recurrence with multiple satellites  |
| Swerlick, 1983 [3]                 | 8-year-old  | M   | Shoulder/back/neck | Surgical excision of the PG | Several PGs recurring on an extended PWS                                       |
| Abd-el-Raheem, 1994 [11]           | 4-month-old | M   | Forehead           | Surgical excision           | Previous flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment                           |
| Hagiwara <i>et al.</i> , 1998 [12] | 10-year-old | F   | Forehead           | Not reported                | Phacomatosis pigmentovascularis type IIb associated with Sturge-Weber syndrome |
| Lee, 2000 [9]                      | 16-year-old | M   | Right eyebrow      | Surgical excision of the PG | None   |
| Liu, 2010 [14]                     | 11-year-old | /   | Not reported       | Not reported                | None   |
|                                    | 14-year-old | /   | Left forehead      | Not reported                | None   |
| Yang, 2013 [4]                     | 10-year-old | F   | Right shoulder     | Nd:YAG holmium laser        | None   |



**Figure 3. Literature review flowchart.**

tion and/or cauterization of the lesion have been performed in the past,<sup>11</sup> even though the risk of unaesthetic scars is quite higher. Conversely, laser treatment is extensively used in the adult for the treatment of isolated PWS and PG, and it was the treatment of choice in one child only.<sup>4</sup> Arguably, laser treatment has been reported as a risk factor for PG development on PSW, and therefore its role is still debated.<sup>12</sup>

## Conclusions

In conclusion, pyogenic granuloma arising on port-wine stains is a known entity, especially in the adult carrying risk factors. This association is rarer but probably underreported in children, and moreover it seems to be less linked to predisposing conditions. Although there is no agreement in the treatment of choice, we believe that complete excision of the vascular malfor-

mation is crucial to prevent any recurrence and it should always be performed whenever possible. Nonetheless, radical treatment may be infeasible in a single attempt, especially for extended PWS. Thus, every case should be discussed with Dermatologists and/or a multidisciplinary group in order to define the best therapeutic plan.

## References

1. Shruti S, Siraj F, Ramesh V, Ramesh V. Recurrent pyogenic granuloma over nevus flammeus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019;85:236.
2. da Silva AD, Silva CA, de Camargo Moraes P, et al. Recurrent oral pyogenic granuloma in port-wine stain. *J Craniofac Surg* 2011;22:2356-8.
3. Swerlick RA, Cooper PH. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma) within port-wine stains. *J Am*

*Acad Dermatol* 1983;8:627-30.

4. Yang C, Liu S. Treatment of giant pyogenic granuloma with the Nd/YAG holmium laser: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2013;15:225-7.
5. Weibel L. Vascular anomalies in children. *Vasa* 2011;40:439-47.
6. Garzon MC, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: Evidence for an association. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:275-9.
7. Holloway KB, Ramos-Caro FA, Brownlee RE Jr, Flowers FP. Giant proliferative hemangiomas arising in a port-wine stain. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:675-6.
8. Sheenan DJ, Leshner JL. Pyogenic granuloma arising within a port-wine stain. *Cutis* 2004;73:175-80.
9. Lee JB, Kim M, Lee SC, Won YH. Granuloma pyogenicum arising in an arteriovenous haemangioma associated with a port-wine stain. *Br J Dermatol* 2000;143:669-71.
10. Chen D, Hu XJ, Lin XX, et al. Nodules arising within port-wine stains: a clinicopathologic study of 31 cases. *Am J Dermatopathol* 2011;33:144-51.
11. Abd-el-Raheem TA, Hohenleutner U, Landthaler M. Granuloma pyogenicum as a complication of flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Dermatology* 1994;189:283-5.
12. Hagiwara K, Uezato H, Nonaka S. Phacomatosis pigmentovascularis type IIb associated with Sturge-Weber syndrome and pyogenic granuloma. *J Dermatol* 1998;25:721-9.
13. Warner J, Jones EW. Pyogenic granuloma recurring with multiple satellites. A report of 11 cases. *Br J Dermatol* 1968;80:218-27.
14. Liu S, Yang C, Xu S, et al. Pyogenic granuloma arising as a complication of 595 nm tunable pulsed dye laser treatment of port-wine stains: report of four cases. *Dermatol Surg* 2010;36:1341-3.

## Chromoblastomycosis evolving to sarcomatoid squamous cell carcinoma: A case report

Walter Belda Junior,<sup>1,2</sup> Paulo Ricardo Criado,<sup>3</sup> Paula Casteleti,<sup>1</sup> Luiz Felipe Domingues Passero<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Dermatology Department, University of São Paulo, Medical School, Clinics Hospital, São Paulo; <sup>2</sup>Laboratory of Pathology of Infectious Diseases, Medical School, University of São Paulo, São Paulo; <sup>3</sup>ABC School of Medicine, Fundação Universitária do ABC (FUABC), Santo André; <sup>4</sup>Institute of Biosciences, São Paulo State University (UNESP), São Vicente; <sup>5</sup>Institute for Advanced Studies of Ocean, São Paulo State University (UNESP), São Vicente, Brazil

### Abstract

Chromoblastomycosis (CMB) is a cutaneous fungal infection caused by dematiaceous fungi. According to the World Health Organization CMB has been elected as a tropical disease, and it is prevalent in tropical and subtropical regions. The lower extremities are the most affected areas, and the lesions progress with erythema, papules, nodules, verrucose plates and/or ulcerations. So far, few works have demonstrated neoplastic transformation in chronic CMB lesions, and it may be a consequence of prolonged inflammatory response. In the present case report, we described a neoplastic transformation from CMB lesion of a 55-year-old man, presenting lesions only in the left leg for 35 years. After treatment, a verrucous white plate with thick and irregular borders emerged in the ankle, which was identified as a sarcomatoid squamous cell carcinoma. The present case report highlights the importance of an early diagnosis and treatment.

### Introduction

Chromoblastomycosis (CBM) is a progressive and disabling cutaneous fungal infection, caused by dematiaceous fungi that belong to the order *Chaetothyriales* and family *Herpotrichiellaceae*; the most important etiologic agents are the saprophytic fungi *Fonsecaea pedrosoi* and *Cladophialophora carrionii*. This infection affects mainly people living in tropical areas, additionally the efficacy of drugs and

therapeutic options to treat CBM are limited. CBM has been studied since 40's,<sup>1</sup> however, little is known about the neoplastic transformation of this mycotic infection.<sup>2</sup> In the present work, we reported the existence of a large sarcomatoid squamous carcinoma behind the CBM lesion in a patient, suggesting neoplastic transformation of the chronic skin lesion.

### Case Report

A 55-year-old man, farmer, had lesions only in the left leg for 35 years. He was born in Atibaia city, São Paulo, Brazil, but the skin lesions appeared while working in the mining activity, Rondonia State, Brazil. The patient went to the medical services and was submitted to different therapeutic methods, such as itraconazole, fluconazole, ketoconazole, terbinafine, cryotherapy and phototherapy, but with limited success. Medical records detailing these previous treatments could not be found. He was admitted to the Dermatology outpatient service of the "Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo". At the time of our evaluation, an extensive verrucous lesion affecting almost the entire left leg was verified, however lesions were not observed in the right leg or anywhere else on the body. In the left leg, numerous skin lesions were detected, and they were erythematous, infiltrated, circumscribed with irregular plaques and on the skin surface, lesions were hyperkeratotic – verrucous type (Figure 1A and B). Verrucous plates and sclerotic bodies were observed in the dorsal area of the foot (Figure 1B). Muriiform cells were identified in the skin histological sections stained by hematoxylin and eosin (Figure 1C). Skin smear culture, carried out in Sabouraud dextrose agar medium, led to the morphological identification of a *Fonsecaea* sp., as the etiologic agent after the 15<sup>th</sup> day of culture. Levels of blood AST, ALT and creatinine levels were normal, and the treatment with the drug combination was initiated with oral itraconazole (200mg/kg) and acitretin (50mg/kg), once a day; along with topical imiquimod (Modik® - 50 mg/g) once a day, five times a week.<sup>3</sup> Previously it was demonstrated that acitretin associated to the classic therapy was effective at controlling CMB lesions,<sup>4</sup> thus this combination was elected to treat such patient, even because monotherapy or physical approaches were not efficient. After four months of treatment significant reduction of hyperkeratotic and verrucous plates were observed (Figure 1D), and simultaneously a verrucous white

Correspondence: Walter Belda Jr., Dermatology Department, University of São Paulo, Medical School, Clinics Hospital, São Paulo, Brazil.  
Tel.: +551130618339.  
E-mail: walterbelda@uol.com.br

Key words: Chromoblastomycosis; carcinoma; treatment.

Acknowledgments: The authors would like to thank HCFMUSP-LIM50.

Contributions: conceptualization: WBJ; PRC; formal analysis: WBJ; PRC; PC; LFDP; investigation: WBJ; PRC; PC; resources: WBJ; PRC; LFDP; data curation: WBJ; writing: WBJ; PRC; LFDP; project administration: WBJ.

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

Funding: None.

Ethics approval: Approved.

Consent to publication: Received.

Availability of data and materials: Available upon request

Please cite this article as: Belda W jr, Criado PR, Casteleti P, Domingues Passero LF. Chromoblastomycosis evolving to sarcomatoid squamous cell carcinoma: A case report. *Dermatol Rep* 2021;13:9009.

Received for publication: 6 November 2020.  
Revision received: 15 December 2020.  
Accepted for publication: 16 December 2020.

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

©Copyright: the Author(s), 2021  
Licensee PAGEPress, Italy  
*Dermatology Reports* 2021; 13:9009  
doi:10.4081/dr.2021.9009

plate with thick and irregular borders in the ankle emerged (Figure 1E), suggesting the presence of a tumor under the skin lesions. The association of acitretin, itraconazole and imiquimod did not cause changes in the levels of AST, ALT and creatinine. Histopathological study of this area showed the presence of a squamous cell carcinoma (SC), as showed in the figures 2A and B. Histological sections of the skin immunolabeled with anti-CD68 (Figure 2C), anti-cytokeratin (34- E12) (Figure 2D) and anti-vimentin (Figure 2E) antibodies showed positivity for all analyzed molecules. The antibodies anti-vimentin and anti-CD68 have been considered as important markers

to identify carcinomas,<sup>5-7</sup> reinforcing that this patient had a squamous cell carcinoma; additionally, anti-34- E12 (cytokeratin), that is the most sensitive marker to identify sarcomatoid subsets of tumors,<sup>8</sup> was detected in the skin biopsy of aforementioned patient, leading to the identification of sarcomatoid subsets in his skin.

Nuclear magnetic resonance displayed a diffuse thickness of the skin and subcutaneous tissue. A large neoplastic lesion was observed in the lateral and dorsal areas of the left feet, with bone infiltration (data not shown). Patient was subjected to 13 cycles of carboplatin and paclitaxel therapy, which were ineffective at controlling neoplastic lesions. Ultrasonographic analysis and fine needle aspiration puncture showed no lymph node involvement, and the left leg was amputated. The patient had a good clinical recovery and no tumor recurrence has been observed so far. Although combined therapy leads to a great improvement of the lesions in the superior area of the left leg (Figure 1D), CMB still persists, and this patient is still under monitoring.

## Discussion

During the evolution of CMB frequent complications have been observed and are associated with secondary bacterial infections, appearance of chronic ulcerations, lymphedema and chronic nonhealing ulcers. Extracutaneous involvement of CBM has also been described and affects the bones, lymph nodes, brain and lungs. In persistent infection, malignant transformation has been observed and some authors have already reported the malignant transformation to squamous cell carcinoma.<sup>2</sup> A delay in healthcare seeking of a few months or years may account to the pathological manifestations of a noninfectious nature, such as neoplastic transformation. The case presented here has 35 years of evolution, and possibly the chronification of the lesions as well as the inflammatory response, lead to the appearance of a squamous cell carcinoma. The first report of malignant transformation of CBM lesions, described by Caplan in 1968,<sup>9</sup> evolved over 11 years. Although the pathophysiological basis of the malignant transformation has

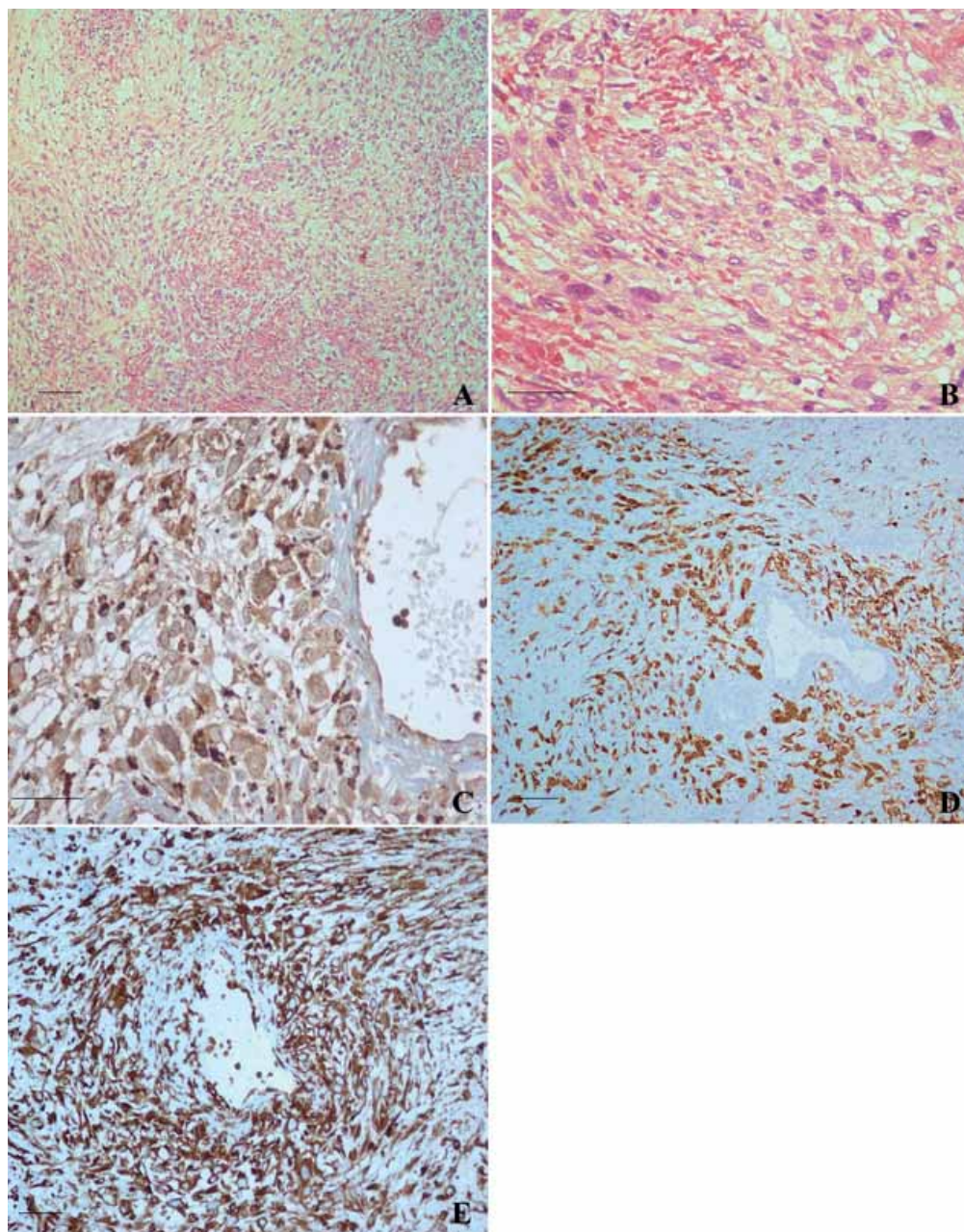
not been fully elucidated,<sup>8</sup> the presence of polymorphonuclear cells and activated macrophages may promote the release of enzymes and free radicals that may trigger malignant transformation over the years. Although malignant transformation of chronic CMB lesions has previously been demonstrated the rate of neoplastic transformation is low.<sup>9,10</sup> In India, only 1 out of 70 patients with chromoblastomycosis developed squamous cell carcinoma,<sup>11</sup> similarly in Mexico from 51 patients analyzed, carcinoma was identified in only 1 patient.<sup>12</sup>

## Conclusions

This case report highlights the importance of early diagnosis of CMB infection as well as efficient treatment, avoiding the chronification of lesions and tumor development, that in fact can bring more quality of life to the patient and also reduce the mortality induced by the skin cancer.



**Figure 1.** Patients with chromoblastomycosis presented numerous skin lesions in the frontal (A) and dorsal area of the left leg (B), characterized by irregular erythematous, infiltrated, circumscribed, plaques with hyperkeratosis in the inferior members. Histological section of the skin stained by hematoxylin and eosin allows the identification of muriform cells (Figure C). Patient was treated with the combination of oral itraconazole (200mg/day) and acitretin (50mg/kg), as well as topical imiquimod (Modik® - 50 mg/g) and a significant reduction of the skin lesions were observed (D). After four months of combined treatment a verrucous white plate in the ankle emerged (E).



**Figure 2.** Histological section of the verrucous white plate stained by hematoxylin and eosin showed features associated to the hyperplasia of atypical epithelial cells (A, 100x) dispersed in the dermis (B, 400x). Histological skin sections were positive for the markers CD68 (C, 400x), cytokeratin (D, 100x) and vimentin (E, 200x).

## References

1. Brito AC de, Bittencourt M de JS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol* 2018;93:495–506.
2. Rojas OC, González GM, Moreno-Treviño M, Salas-Alanis J. Chromoblastomycosis by *Cladophialophora carrionii* Associated with Squamous Cell Carcinoma and Review of Published Reports. *Mycopathologia* 2015;179:153–7.
3. Belda W, Criado PR, Domingues Passero LF. Case Report: Treatment of Chromoblastomycosis with Combinations including Acitretin: A Report of Two Cases. *Am J Trop Med Hyg* 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32815507>
4. Bao F, Wang Q, Yu C, et al. Case Report: Successful Treatment of Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea monophora* in a Patient with Psoriasis Using Itraconazole and Acitretin. *Am J Trop Med Hyg* 2018;99:124–6.
5. Urs A, Kumar P, Uniyal A, et al. Sarcomatoid carcinoma: A clinicopathological profile of two cases with diagnostic emphasis. *Contemp Clin Dent* 2018;9:164.
6. Folpe AL, Cooper K. Best practices in diagnostic immunohistochemistry:

- pleomorphic cutaneous spindle cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1517–24.
7. Maeda D, Fujii A, Yamaguchi K, et al. Sarcomatoid Carcinoma with a Predominant Basaloid Squamous Carcinoma Component: The First Report of an Unusual Biphasic Tumor of the Ureter. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:878–83.
  8. Azevedo CMP, Marques SG, Santos DWC, et al. Squamous cell carcinoma derived from chronic chromoblastomycosis in Brazil. *Clin Infect Dis* 2015;60:1500–4
  9. Gon A dos S, Minelli L. Melanoma in a long-standing lesion of chromoblastomycosis. *Int J Dermatol* 2006;45:1331–3.
  10. Caplan RM. Epidermoid carcinoma arising in extensive chromoblastomycosis. *Arch Dermatol* 1968;97:38–41.
  11. Verma S, Thakur BK, Raphael V, Thappa DM. Epidemiology of Subcutaneous Mycoses in Northeast India: A Retrospective Study. *Indian J Dermatol* 2020;63:496–501.
  12. Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saúl A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses* 2001;44:1–7.

# Integrated care pathways and the hub-and-spoke model for the management of non-melanoma skin cancer: A proposal of the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI)

Luca Fania,<sup>1</sup> Cesare Massone,<sup>2</sup> Francesco Cusano,<sup>3</sup> Fabrizio Fantini,<sup>4</sup> Elena Dellambra,<sup>1</sup> Tonia Samela,<sup>1</sup> Francesca Passarelli,<sup>1</sup> Roberto Morese,<sup>1</sup> Tommaso Tartaglione,<sup>1</sup> Marino Maggiore,<sup>1</sup> Piercarlo Gentile,<sup>5</sup> Mattia Falchetto Osti,<sup>6</sup> Francesca Sampogna,<sup>1</sup> Sabatino Pallotta,<sup>1</sup> Damiano Abeni,<sup>1</sup> Paolo Marchetti,<sup>1</sup> Luigi Naldi,<sup>7</sup> and the ADOI steering group\*

<sup>1</sup>IDI-IRCCS, Dermatological Research Hospital, Rome; <sup>2</sup>Galliera Hospital, Genova; <sup>3</sup>G. Rummo Hospital, Benevento; <sup>4</sup>Alessandro Manzoni Hospital, ASST Lecco; <sup>5</sup>University of Pittsburgh Medical Center, San Pietro Fatebenefratelli, Rome; <sup>6</sup>Sant' Andrea Hospital, Sapienza University, Rome; <sup>7</sup>Centro Studi GISED, Bergamo and San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy

## Abstract

The term *non-melanoma skin cancer* (NMSC) refers to skin cancer different from melanoma, and it is usually restricted to basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC) and their pre-cancerous lesions, e.g., actinic keratosis. These conditions represent the most frequent tumors in Caucasians and are characterized by an increasing incidence worldwide and a high socio-economic impact. The term *Integrated Care Pathway* (ICP) refers to “a complex intervention for the mutual decision making and organization of care processes for a well-defined group of patients during a well-defined period”. The purpose of this paper is to present a proposal from the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI) for an ICP organization of care of NMSC, considering the hub-and-spoke model in the different geographical areas.

This proposal is based on the most

recent literature and on documents from the Italian Association of Medical Oncology (AIOM), the European consensus-based interdisciplinary guidelines from the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

We initially discuss the NMSC outpatient clinic, the role of the multidisciplinary working groups, and the hub-and-spoke model regarding this topic. Then, we define the ICP processes specific for BCC and SCC.

The ICP for NMSC is an innovative strategy to guarantee the highest possible quality of health care while the hub-and-spoke model is crucial for the organization of different health care structures. Considering the importance on this topic, it is essential to create a valid ICP together with an efficient organization within the different geographical areas.

## Introduction

The term *non-melanoma skin cancer* (NMSC) traditionally comprises skin cancer that arise from keratinocytes of the epidermis and mainly includes basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC) and actinic keratosis (AK). The incidence of NMSC is constantly growing worldwide and, therefore, the management and treatment of the aforementioned neoplasms has become an important challenge for the health system.<sup>1</sup>

The cellular origin of BCC has not been completely elucidated but it is thought to arise from follicular and interfollicular epidermal basal keratinocytes.<sup>2</sup> BCC is predominantly locally invasive and rarely metastasizes (0.05-0.1% of cases).<sup>3</sup> The incidence of a first BCC in Italy has been estimated at about 87.6 per 100,000 inhabitants/year and represents 15% of all cancers.<sup>4</sup>

SCC originates from the squamous cells of the epidermis. SCC includes “invasive” and other “non-invasive” forms such as keratoacanthoma, Bowen’s disease, Bowenoid papulosis and Queyrat’s erythroplasia.<sup>5</sup> SCC can arise from a previous AK or *de novo* and is more often localized in photo-exposed areas but can also affect the mucous membranes and genitalia. SCC represents the second most frequent skin cancer (20%), after BCC, with an incidence of

Correspondence: Luca Fania, Dermatology Unit, Istituto Dermopatico dell’Immacolata-IRCCS, via dei Monti di Creta 104, 00167, Rome, Italy.  
E-mail: l.fania@idi.it

Key words: Integrated care pathway, Non-melanoma skin cancer, Actinic keratosis, Basal cell carcinoma, Squamous cell carcinoma; hub and spoke model.

Conflict of interest: None.

Funding: None.

Please cite this article as: Fania L, Massone C, Cusano F, et al. Integrated care pathways and the hub-and-spoke model for the management of non-melanoma skin cancer: a proposal of the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI). *Dermatol Rep* 2021;13:9278.

Received for publication: 31 May 2021.

Accepted for publication: 14 June 2021.

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

©Copyright: the Author(s), 2021

Licensee PAGEPress, Italy

*Dermatology Reports* 2021; 13:9278

doi:10.4081/dr.2021.9278

about 28.9 per 100,000 inhabitants/year. In 1-5% of cases, it can give distant metastases and such metastases are associated with an average survival of two years.<sup>5</sup>

The main risk factors related to the onset of NMSC are exposure to UV radiation, advanced age, light skin type, chronic immunosuppression, ionizing radiation, arsenic exposure, human papillomavirus infections, burns, chronic inflammatory processes, and specific genodermatoses.<sup>3,5</sup>

The Integrated Care Pathway (ICP) is, according to the definition adopted by the European Pathway Association (EPA), “a complex intervention for the mutual decision making and organization of care processes for a well-defined group of patients during a well-defined period”.<sup>6</sup> The aim of an ICP is to enhance the quality of care across the continuum by improving risk-adjusted patient outcomes, promoting patient safety, increasing patient satisfaction, and optimizing the use of resources.<sup>6</sup>

The ICP of the patient affected by NMSC is multidisciplinary. A multidisciplinary

\*ADOI steering group: Nicola Arpaia, Giuseppe Cianchini, Maria Teresa Corradin, Antonio Cristaudo, Ornella De Pità, Giovanna Galdo, Massimo Gattoni, Michele Pellegrino, Francesca Romano, Riccardo Sirna, Davide Strippoli.



plinary working group (MWG), integrating specific skills, includes professional figures such as dermatologists, medical oncologists, general surgeons, plastic surgeons, radiation oncologists, radiologists, pathologists, and epidemiologists. This MWG allows the optimization of the care process for the management of the patient suffering from NMSC.

Limited data have been published on ICPs focusing on NMSC, but, considering the importance of this topic, it is essential to create a dedicated ICP.<sup>7</sup> The purpose of this study was to present a proposal for an ICP of NMSC from the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI) in order to ensure uniformity of behavior in the management of NMSC.

## Materials and methods

The following ICP of patients affected by NMSC is based on the most recent literature regarding NMSC, and make reference to documents from the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) the National Guidelines on BCC (2020) and SCC (2019),<sup>8,9</sup> the European consensus-based interdisciplinary guidelines from the European Association of Dermato-Oncology (EADO) related to BCC (2019) and SCC (2020),<sup>10,11</sup> and from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) on BCC and SCC, both from 2021.<sup>12,13</sup>

### The hub-and-spoke model

The increasing number of NMSC, the severity of some cases and the possibility to utilize recent treatments for advanced or metastatic cases of BCC (*i.e.*, sonidegib and vismodegib) and SCC (*i.e.*, cemiplimab) require an integration of community-based health care services with specialized hospital clinics that provide the optimal environment to address the complex needs of the cases and improve outcomes. This approach requires coordination across different levels and sites of care within and beyond the health sector. The hub-and-spoke organization design is a model characterized by service delivery assets into a network involving an anchor establishment (hub) offering a full array of services, complemented by secondary establishments (spokes) offering more limited service arrays, routing patients needing more intensive services to the hub for treatment (Figure 1).<sup>14</sup> The hub-and-spoke model favours a healthcare network involving a main campus and one or more satellite campuses and this model is more efficient than organization designs organized in multiple sites.<sup>15</sup> Hub-and-spoke network structure could vary with satellites

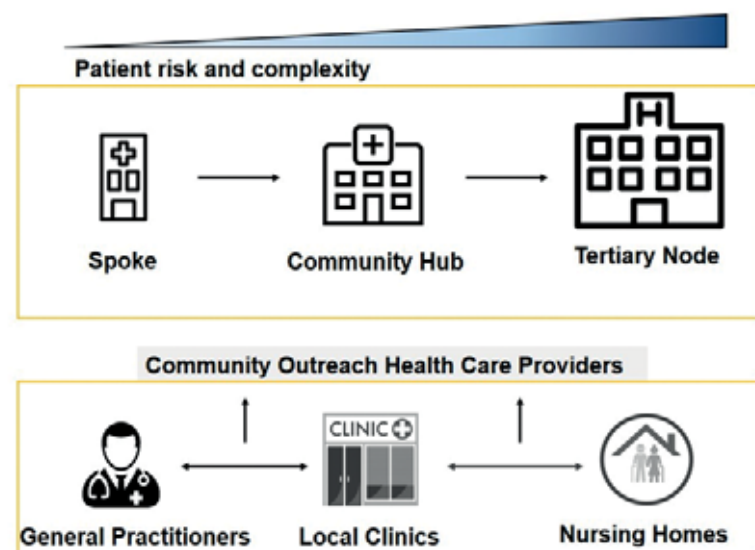
that could be increased as needed or desired.<sup>16</sup> If geographic distance makes satellite-to-hub access difficult, an extra hub could be added. Therefore, the hub-and-spoke model represents an organization of care that works collaboratively with the primary care sector and is greatly integrated with community-based multidisciplinary teams of health care professionals and specialty care.<sup>17</sup> Strategic centralization brings many benefits to the hub-and-spoke organization design. Telemedicine, particularly teledermatology (TD), represent a valid and well-established tool to help to coordinate the hub-and-spoke workflow. TD has been proven in various studies to be a valid triage system for skin cancer detection.<sup>18</sup>

### Integrated care pathway for non-melanoma skin cancer

The ICP for NMSC should consider different institutional levels and the risk of the BCC or SCC as shown in Figure 2 (Tables 1 and 2 for BCC and SCC risk classification). Local dermatology outpatient clinic should treat patients affected by low risk BCC or SCC, while, general hospital with a Dermatology Unit could manage intermediate and high-risk BCC or high and very high-risk SCC. More complicated cases (*i.e.*, locally advanced or metastatic BCC or SCC, high risk BCC, or very high-risk SCC) should be managed by tertiary node with skin cancer centres and oncologic services organised in multidisciplinary working group (MWG). The NMSC outpatient

clinic is the clinic in which the patient suffering from this neoplasm is checked by a specialist dermatologist in order to treat and follow-up the patient. This dermatological outpatient clinic is configured as a central part in the ICP process for NMSC because it is dedicated to the diagnosis, management and follow-up of patients affected by most of these tumors.

The MWG is essential for locally advanced forms of BCC and/or SCC for which there is no indication for surgery or radiotherapy or for metastatic NMSC (Figure 3). The MWG has been introduced to reduce the variation in decision-making between different specialists and for patients and their carers to access the best care possible. Considering the ageing population with multiple comorbidities, the number of treatment options becoming available, and the complexity of some NMSC, the MWG is crucial in order to offer the gold standard oncologic services. The MWG should periodically meet to discuss specific NMSC cases. In such meetings, clinicians should select appropriate cases to be discussed and these cases should be treated following specific ICP for NMSC, if possible. Routine cases should not be discussed in MWG meetings and should be treated as per protocol. Finally, the MWG meetings offer a source of support, education and management updates for the clinicians and trainees in a constantly and rapidly changing area. Clinical diagnosis of NMSC could be enough in many cases but the use of dermoscopy may improve diag-



**Figure 1.** The hub-and-spoke model. The hub-and-spoke organization design is a model characterized by service delivery assets into a network involving an anchor establishment (hub) offering a full array of services, complemented by secondary establishments (spokes) offering more limited service arrays, routing patients needing more intensive services to the hub for treatment.

nostic accuracy. In the diagnostic process, it is important to consider medical history (advanced age, higher phototype, previous diagnosis of NMSC, excessive sun exposure, immunosuppression therapy) and physical examination (location, size, infiltration and margins of the lesion). In case of diagnostic doubt, it is essential to perform a skin biopsy and histological examination.

Surgery represents the first-line therapy for BCC and SCC because it allows histopathological analysis and low risk of relapsing. Other alternative techniques are indicated in case of low-risk BCC or in case of in situ SCC and they are discussed below.

The histological examination reports the local staging (pT) following the excisional biopsy of the NMSC which allows to define and plan any subsequent instrumental or surgical procedures. Furthermore, it must include the following information: patient data, report number/year, report date, site of tumor, macroscopic finding, histological subtype (in case of high-risk neoplasm), histological grade (for SCC: well differentiated - G1 moderately differentiated - G2, poorly differentiated - G3), state of lateral and deep margins / complete excision, tumor thickness (related to NMSC), possible perineural invasion and lymphatic / vascular invasion.<sup>7</sup>

Any instrumental examinations will be planned based on the type of NMSC and the clinical assessment. These examinations include ultrasound of the loco-regional lymph nodes which is indicated in case of high-risk invasive SCC. Advanced forms of SCC or BCC may require the use of diagnostic imaging techniques such as computed tomography and magnetic resonance imaging that allow evaluation of the local extension of the neoplasm, the infiltration of adjacent anatomical areas and the possible presence of nodal or distant organ metastasis.<sup>7</sup>

## Basal cell carcinoma

### Risk stratification for basal cell carcinoma

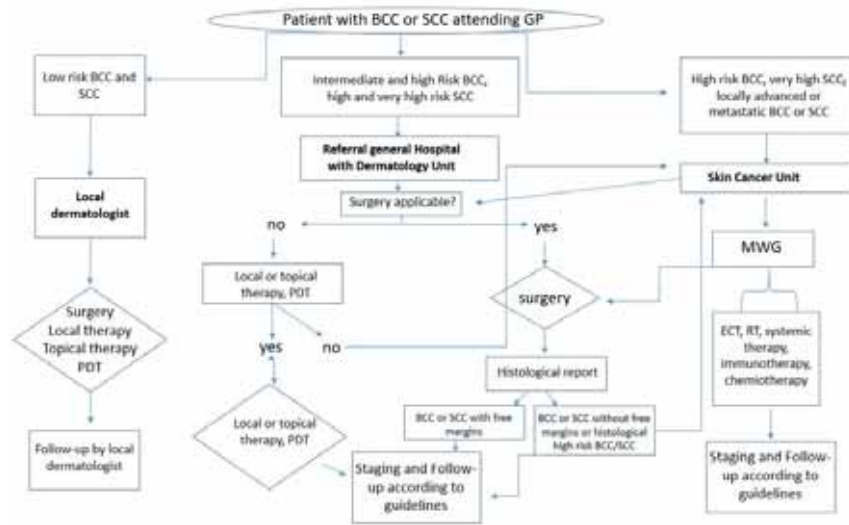
BCC can be classified into low-risk and high-risk according to prognostic factors such as tumor size, definition of clinical margins (poorly-defined lesions are at higher risk), histological subtype (morpheaform, and metatypical BCC represent high-risk lesions), histological features (perineural and/or perivascular invasion is a marker of higher risk), recurrence, and tumor location (Table 1).<sup>19</sup> With regards to the location, high-risk zones are the nose, periorificial areas of the head and neck; intermediate-risk zones are the forehead, cheek, chin,

scalp, and neck; low-risk zones are the trunk and limbs. Low-risk BCCs are superficial BCC, Pinkus tumor, and small nodular BCC on intermediate or low-risk areas while high-risk BCCs present at least one poor prognostic factor (Table 1).<sup>19</sup> Furthermore, French guidelines also added an intermediate-risk to classify recurrent superficial BCC from other recurrent BCC, and some nodular BCCs according to size and location (Table 1). This classification

has been used by the most recent AIOM guidelines regarding BCC (2020).<sup>8</sup>

### Therapy of basal cell carcinoma

The first-line therapy for BCC is surgery because it allows the complete excision of the skin cancer and the preservation of the cosmetic and functional aspects.<sup>3</sup> An evidence-based review regarding the interventions for BCC reported that the best results have been obtained with surgery.<sup>20</sup>



**Figure 2.** The integrated care pathway for non-melanoma skin cancers between different institutional centres. Local dermatology outpatient clinic should treat patients affected by low risk BCC or SCC, while, general hospital with a Dermatology Unit could manage intermediate and high-risk BCC or high and very high risk SCC. More complicated cases (*i.e.*, locally advanced or metastatic BCC or SCC, high risk BCC, or very high-risk SCC) should be managed by tertiary node with skin cancer centres and oncologic services organised in multidisciplinary working group (MWG). GP: general practitioner; PDT: photodynamic therapy; MWG: Multidisciplinary working group; RT: radiotherapy; ECT: electrochemotherapy.



**Figure 3.** Multidisciplinary working group. The multidisciplinary working group (MWG), integrating their specific skills, include professional figures such as dermatologist, medical oncologist, general surgeon, plastic surgeon, radiation oncologist, radiologist, anatomopathologist, and epidemiologist.

Other approaches indicated below could be used mainly in case of low-risk BCC.

**Surgery and Mohs micrographic surgery**

Standard excision is the primary treatment of BCC while the Mohs technique, not always feasible in medical institutions, could be preferable for the high-risk BCC. Standard excision with postoperative margin assessment (SEPMA) must guarantee a post-operative histological evaluation with

free margins. Regarding the extension of free margins, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends clinical margins of at least 4 mm for low-risk BCC treated with SEPMA.<sup>12</sup> Indeed, Brodland *et al.*, showed that for well-circumscribed BCC <2 cm in diameter, excision with 4-mm clinical margins guarantees a complete removal in more than 95% of cases.<sup>21</sup> Furthermore, in case of SEPMA for high-risk BCC, wider surgical margins

compared to low-risk BCC are needed. A greater recurrence rate is predictable in case of high-risk BCC (Table 1).<sup>12</sup>

MMS (also known as chemosurgery, microscopically controlled excision, or histographic surgery) is a surgical approach consisting in a complete excision of the tumor followed by an examination of the microscopic margins. This technique could be considered as the treatment of choice for high-risk and recurrent BCCs because it

**Table 1. Prognostic groups for BCC and therapeutic strategies (Trakatelli *et al.* 2014; Dandurand 2006). BCC can be classified into low-risk, intermediate-risk, and high-risk according to prognostic factors as indicated by the AIOM guidelines on BCC (2020). Therapeutic strategies are indicated into three main groups of BCC: low-risk, intermediate and high-risk, and locally advanced.**

|                           | Low-Risk  | Intermediate-risk   | High-Risk  |
|---------------------------|---|---|--|
| Prognostic groups for BCC | Superficial primary BCC<br>Nodular primary BCC when:<br><1 cm in intermediate risk area*<br><2 cm in low risk area*<br>Pinkus tumor         | Superficial recurrent BCC<br>Nodular primary BCC when:<br>>1 cm in intermediate risk area*<br>>2 cm in low risk area*<br><1 cm in high risk area* | Morpheaform or poor-defined types<br>Nodular primary BCC when:<br>>1 cm in high risk area*<br><br>Histological forms: aggressive,*<br>recurrent forms (apart from superficial BCC) |
|                           | Low-Risk  | Intermediate and high-risk  | Locally advanced   |
| Therapeutic strategies    | Suspicious superficial BCC: Surgery<br>Defined superficial BCC: surgery,<br>topical therapies, local therapies, PDT<br>Nodular BCC: surgery | Surgery<br>Mohs micrographic surgery  | Sonidegib<br>Vismodegib  |

\* High-risk zones are the nose, periorificial areas of the head and neck; intermediate-risk zones are the forehead, cheek, chin, scalp, and neck; low-risk zones are the trunk and limbs. Aggressive histological forms include micronodular, morpheaform, and metatypical basosquamous forms. Perineural invasion also seems to be a histological sign of aggressiveness.

**Table 2. Prognostic groups of SCC and therapeutic strategies.**

| Risk group <sup>1</sup>  | Prognostic groups for SCC (NCCN SCC version 1.2021)     |  |   |
|--|---|--|---|
|  | Low-risk  | High-risk  | Very high-risk  |
| Location/size <sup>2</sup>   | Trunk, extremities < 2 cm                               | Trunk, extremities > 2 cm < 4 cm<br>Head, neck, hands, feet, pretibia,<br>and anogenital (any size) <sup>5</sup> | ≥ 4 cm<br>Any location  |
| Borders  | Well defined  | Poorly defined   |   |
| Primary <i>vs</i> recurrent  | Primary   | Recurrent  |   |
| Immunosuppression  | (-)   | (+)  |   |
| Site of prior RT or chronic inflammatory process                         | (-)   | (+)  |   |
| Rapidly growing tumor  | (-)   | (+)  |   |
| Neurologic symptoms  | (-)   | (+)  |   |
| Histopathology   |   |  |   |
| Degree of differentiation  | Well or moderated differentiation                       |  | Poorly differentiation  |
| Adenoid, adenosquamous, or metaplastic subtypes                          | (-)   | (+)  | Desmoplastic SCC  |
| Depth: thickness or level of invasion <sup>3,4</sup><br>subcutaneous fat | ≤ 6 mm or no invasion beyond<br>beyond subcutaneous fat |  | > 6 mm or invasion  |
| Perineural involvement   | (-)   | (+)  | Tumor cells within th<br>nerve sheath of a nerve<br>lying deeper than the<br>dermis or measuring ≥ 0.1 mm |
| Lymphatic or vascular involvement  | (-)   | (-)  | (+)   |
|  | Therapeutic strategies                                  |  | Locally advanced or metastatic  |
| Low risk   | High-risk and very high-risk                            |  |   |
| Surgery  | Surgery   |  | Cemiplimab  |
|  | Mohs micrographic surgery                               |  |   |

<sup>1</sup>Risk stratification should be based on the highest risk factor present. <sup>2</sup>Preoperative clinical tumor diameter. <sup>3</sup>If clinical evaluation of incisional biopsy suggests that microstaging is inadequate, consider narrow margin excisional biopsy. <sup>4</sup>Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat OR>6 mm. <sup>5</sup>Location on the head, neck, hands, feet, pretibia, or anogenital area constitutes high risk based on location, independent of size.

showed a higher long-term cure rates compared to other surgical approaches and a maximum preservation of normal tissue in relation to conventional surgery. It has been reported that 5-year recurrence rates for primary and recurrent BCCs treated with MMS are 1% and 5.6%, respectively, compared with 10.1% and 17.4%, respectively, for SEPMA.<sup>22</sup> Unfortunately, limited medical institutions in Italy have all the necessary facilities to implement this specific practice.

Furthermore, it could be possible to consider the excision with complete circumferential peripheral and deep margin assessment (CCPDMA), that is an advanced surgical treatment using intraoperative frozen section assessment of all deep and peripheral margins, as an efficient alternative to MMS.<sup>12</sup>

#### **Local therapy with curettage, electrodesiccation, cryosurgery and lasertherapy**

These therapies must be limited to low-risk BCCs because generally they lack histological examination. Furthermore, in case of doubt regarding the diagnosis, an incisional biopsy must be performed before the treatment is performed.

Curettage and electrodesiccation are considered as fast and cost-effective technique, as indicated by the NCCN, for selected low-risk BCCs.<sup>12</sup>

Cryosurgery is an easy, fast, and cost-effective technique able to destroy the skin cancer by freeze-thaw cycles. Some large case series report cure rates from 94% to 99% for BCC.<sup>23</sup>

Laser therapy has been used for BCC treatment as monotherapy and adjunct therapy.<sup>24</sup> The most utilized lasers reported are superpulsed carbon dioxide and pulsed neodymium-based laser therapy.<sup>25,26</sup> Reactive hyperemia, edema, scarring, and soreness could occur as adverse effects (AEs) of these therapies.<sup>3</sup>

#### **Topical therapies**

Imiquimod 5% cream and 5-fluorouracil (5-FU) 5% cream are used for the treatment of superficial BCC but their use should be limited to BCCs that could not be treated with other regimens or when cosmetic results are of major concern.<sup>27,28</sup>

Imiquimod 5% cream is an immune response modifier approved for the treatment of non-facial superficial BCC. Treatment regimen for BCC is five times weekly for six weeks. In a randomized controlled trial (RCT) that used twice daily imiquimod 5% for 12 weeks for superficial BCC, a 100% histologic clearance after 6 weeks of treatment has been reported.<sup>29</sup> It has been shown that the application of

imiquimod 5% cream once daily for 12 weeks for nodular BCCs led to a 76% clinical clearance.<sup>30</sup> Imiquimod 5% cream is also used in case of basal cell nevus syndrome or Gorlin-Goltz syndrome.<sup>31</sup> AEs of imiquimod 5% cream are local erythema and irritation of the skin and systemic effects include fatigue, fever and exfoliative dermatitis.

5-FU is recommended for superficial BCC but not for nodular forms.<sup>3</sup> A statistically equivalent efficacy between 5-FU and imiquimod 5% in treating superficial BCC at a 12-month follow-up has been reported in a RCT.<sup>32</sup> Other studies with longer follow-up showed a superiority of imiquimod compared to 5-FU.<sup>33</sup> AEs of 5-FU could be erythema, swelling, and erosions.<sup>34</sup>

#### **Photodynamic therapy**

Photodynamic therapy (PDT) is a technique to mainly treat superficial BCCs or thinner nodular subtype, generally in patients affected by extensive or multifocal disease or multiple AKs.<sup>3</sup> It consists in the application of a photosensitizing agent, aminolevulinic acid or methyl aminolevulinate, followed by irradiation with a light source. Studies reported that cure rates for BCC range from 70% to 90% but some of these studies had short follow-up periods.<sup>35</sup> The PDT treatment protocol for BCC generally consists of two separate sessions, interrupted by a week, repeatable after three months in case of recurrence of the cancer.

#### **Intralesional therapy**

Intralesional chemotherapy is rarely used and mainly for high-risk BCC in patients not candidates for surgical therapy. It consists in the application of drugs such as 5-FU, interferons, interleukin-2, and bleomycin, and it has been used to treat BCC with variable results. AEs are unusual and mainly dose-dependent consisting of local effects at the treatment site and flu-like symptoms.<sup>36,37</sup>

#### **Electrochemotherapy**

Electrochemotherapy (ECT) is a cancer therapy that combines the administration of a chemotherapy agent to the delivery of permeabilizing pulses released singularly or as bursts. It is based on the principle of electroporation of the cell membrane. This therapy is used for the local treatment of cutaneous metastases or for the treatment of primary cutaneous tumors such as BCC in patients not candidates for surgical therapy. In a single-center study, the complete response rate for 84 BCC patients, ineligible for conventional treatments, treated with ECT was overall 50%.<sup>38</sup>

#### **Radiation**

If surgery is contraindicated or the tumor is unresectable, radiation (RT) should be considered. RT should obtain a complete eradication of the BCC with preservation of the healthy tissue. Both teletherapy (external beam RT) and brachytherapy could be utilized to treat BCC.<sup>36</sup> RT is contraindicated in patients affected by genetic syndromes, such as Gorlin-Goltz syndrome and xeroderma pigmentosum, or in case of lupus erythematosus or systemic scleroderma because it could increase the risk to induce other malignancies due to ionizing radiation.<sup>39</sup> AEs include tissue necrosis, radiodermatitis, pigmentation, skin atrophy, telangiectasias, alopecia and the onset of radio-induced secondary skin cancers.<sup>8</sup>

#### **Systemic therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma**

Systemic therapy in the treatment of BCC is indicated in locally advanced and metastatic lesions, when surgical intervention and radiotherapy have been excluded.<sup>3</sup> Historically, locally advanced or metastatic BCC was treated by chemotherapy after exclusion of surgical and radiotherapeutic options. Cisplatin-based monotherapy or combination regimens have been most frequently used. Despite reports of partial or complete responses, the therapeutic benefit of chemotherapy has never been demonstrated in prospective randomized clinical trials.<sup>40</sup> Thus, chemotherapy is currently not recommended for the treatment of advanced BCC by international guidelines.<sup>12</sup>

Selecting patients appropriate for systemic therapy requires consideration of their functional status, comorbidities, social support and likely compliance with treatment and follow-up. Therefore, patients are best treated by a multidisciplinary team, including oncologists, dermatologists, surgeons (*e.g.* maxillofacial surgeon) and radiotherapist and medical oncologists, in order to identify the best therapeutic process. The clinicians have to discuss potential side effects of proposed treatment with the patient and ensure their appropriate clinical support.

The targeted systemic therapy of BCC consists of inhibitors of the Hedgehog (HH) pathway. The HH pathway plays a crucial role in organogenesis during early development, and is largely inactive in adults, except for its function in tissue repair and maintenance. Extracellular HH ligands bind to PTCH1 receptor relieving the inhibition of smoothened (SMO) by PTCH1 itself. SMO activates a signaling cascade of interacting proteins, including suppressor of fused (SUFU), resulting in activation of GLI family of transcription factors. The HH

target genes include GLI1, PTCH1 and HH interacting protein (HHIP1) that regulate the pathway itself. The outcome of the HH signaling depends on transcription of several cell-specific targets mediating different cellular responses, including proliferation, differentiation, cell survival, self-renewal, angiogenesis, epithelial-mesenchymal transition. Aberrant activation of HH pathway is a tumor-driver in BCC pathogenesis. Therefore, the inhibition of the HH pathway can be considered a valid strategy to counteract neoplastic growth. The most frequent alterations in BCCs are the loss or inactivating mutations in PTCH1 or SUFU, as well as activating mutations in SMO or GLI. HH pathway activity can be inhibited through several mechanisms, including inhibition of the receptor-ligand interaction, direct binding to SMO, and inhibition of GLI transcription factors. Currently, in Italy, two targeted drugs are indicated and approved for the treatment of advanced BCC: vismodegib and sonidegib. The mechanism of action of both drugs consists in the inhibition of SMO and, in turn, in the prevention of the signal cascade, maintaining the suppression of the transcription factors GLI. Thus, the two molecules have both a cytostatic and cytotoxic action on tumoral cells.

Vismodegib is indicated in both locally advanced and metastatic BCC. Historically, it was the first member of the HH pathway inhibitors (HPIs) class that is now considered to be a first-line treatment option. The drug is administered orally (150mg/d), every day at the same time. No dose reductions are provided for in the technical data sheet.

The approval of vismodegib by Food and Drug Administration (FDA) and by the European Medicines Agency (EMA) in 2013 was based on the results of a phase II, open-label, noncomparative, international trial (ERIVANCE BCC), which showed high rates of tumor control in the indicated patient populations, including individuals with or without Gorlin syndrome.<sup>41,42</sup> The pivotal ERIVANCE BCC study had enrolled 104 patients with locally advanced and metastatic BCC. The primary endpoint of the study was the ORR (Objective Response Rate), assessed through RECIST Criteria (Central Review), and results indicated 47,6% for locally advanced BCC and 33,3% for metastatic BCC. When assessed through RECIST criteria and Investigator Review, the ORR was 60,3% for locally advanced BCC and 48,5% metastatic BCC.<sup>41</sup> The long-term update of the study demonstrated the durability of the response, the efficacy and the long-term safety. However, adverse events were significant. Indeed, discontinuation rate due to adverse

effects was 21.2%. The deaths were 31.7% but none were related to vismodegib.<sup>43</sup> The observational open-label STEVIE study was aimed at assessing the safety profile of vismodegib as primary endpoint in a more representative population. Thus, 1215 patients were enrolled. Most patients showed treatment-related side effects, including muscle spasms, alopecia, dysgeusia, weight loss, and asthenia. Secondary endpoint was efficacy. The ORR assessed through RECIST 1.1 Criteria and Investigator Review was 68.5% for locally advanced BCC and 36.9% for metastatic BCC.<sup>42</sup> Primary and secondary resistance to vismodegib has been reported, albeit at a low rate compared with some other targeted therapies. Vismodegib is therefore an effective and generally well tolerated systemic therapy and, since its regulatory approval, has become an established treatment option in clinical practice for patients with locally advanced and metastatic BCC that can no longer be suitably controlled with surgery and/or radiotherapy. However, some limitations of vismodegib treatment should be kept in mind. The inevitably occurring side effects of vismodegib lead to a significant rate of treatment discontinuation limiting overall drug exposure. Hence, long-term continuous treatment with vismodegib is not feasible in most patients.

Sonidegib is indicated in locally advanced BCC. The drug is administered orally (200mg/d), every day at the same time, away from food.

The results of the pivotal multicenter phase II study (BOLT) which evaluated efficacy and safety of Sonidegib, led to the approval of the drug as a first-line treatment for locally advanced BCC. This trial enrolled 230 patients with advanced BCC and compared two dosing regimens (200 vs. 800 mg per day) of Sonidegib in a double-blinded, 1:2 randomized fashion.<sup>44</sup> Sonidegib 200 mg demonstrated a better safety-risk profile than 800 mg at 30 months, with lower rates of grade 3/4 adverse events (43.0% vs. 64.0%) and adverse events leading to discontinuation (30.4% vs. 40.0%). Treatment-related side effects included muscle spasms, alopecia, dysgeusia, weight loss, and asthenia. Adverse events were managed with dose adjustments or interruptions, since Sonidegib offers in label the option for dose reduction of the drug. Patients receiving 200 mg of therapy had an ORR assessed through the stringent mRECIST criteria of 56,1% and of 71.2% assessed through central and investigator review respectively for locally advanced BCC, with a mDOR and a PFS of 26.1 and 22.1 months respectively (central review). On the contrary, objective

response rates with 200mg were 7.7% (Central Review) and 23.1% (Investigator Review) in metastatic BCC.<sup>44,45</sup> A group of clinical experts in the management of locally advanced BCC summarized in a recent paper the clinical and pharmacological profiles of sonidegib and vismodegib based on published data and their own clinical experience.<sup>46</sup> They highlighted that one key difference between the two pivotal studies was the criteria used to assess BCC severity. ERIVANCE used the conventional Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), while the more recent double-blind randomized BOLT trial used the more stringent modified RECIST (mRECIST). A preplanned analysis presented the outcomes from BOLT with RECIST-like criteria, and this enabled the experts to discuss relative efficacy outcomes for the two treatments. Centrally reviewed objective response rate (ORR) for vismodegib was 47.6% (95% CI: 35.5-60.6) at 21-month follow-up using RECIST. Using RECIST-like criteria, the ORR for sonidegib according to central review at 18-month follow-up was higher, at 60.6% (95% CI: 47.8-72.4).<sup>46</sup> Both treatments were associated with similar patterns of adverse events. However, sonidegib demonstrated a longer time to adverse events onset (except for fatigue), with less frequent and less severe adverse events compared with vismodegib.<sup>46</sup> The pharmacokinetic profile of sonidegib and vismodegib shows several differences, such as volume of distribution and half-life. The consensus among the experts is that these pharmacokinetic differences could be related to the differences seen in tolerability and efficacy between the two drugs.<sup>46</sup> Although the efficacy and side effect profile of Sonidegib trial appear generally comparable to results from large-scale studies with vismodegib for locally advanced BCC, direct comparative clinical studies would be necessary to thoroughly assess differences.<sup>42,46</sup> Therefore, currently the only drug approved for the treatment of metastatic BCC is vismodegib whereas, for locally advanced BCC, two aforementioned therapeutic possibilities are possible.

#### *Next landscape in advanced systemic treatment in case of progression or intolerance to HH inhibitors*

Cemiplimab-rwlc is an anti-PD-1 antibody approved for treatment of advanced cutaneous SCC. On February 9, 2021, the Food and Drug Administration (FDA) granted regular approval to cemiplimab-rwlc for patients with locally advanced BCC previously treated with a HH inhibitor or for whom a HH inhibitor is not appropriate. Furthermore, FDA granted accelerated

approval to cemiplimab-rwlc for patients with metastatic BCC previously treated with a HH inhibitors or for whom a HH inhibitors is not appropriate.<sup>47</sup> Recently has been reported an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial across 38 outpatient clinics, that analyzed the data of cemiplimab in patients with locally advanced BCC after HP inhibitor therapy. An OR per independent central review was observed in 26 (31%; 95% CI 21-42) of 84 patients, confirming that cemiplimab exhibited clinically meaningful anti-tumor activity in patients with locally advanced BCC after HH inhibitor therapy.<sup>48</sup> Based on these data, on May 2021 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion regarding cemiplimab indicated, as monotherapy, for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic BCC who have progressed on or are intolerant to a HH inhibitor.<sup>49</sup>

## Squamous cell carcinoma

### Risk stratification for squamous cell carcinoma

A risk assessment for SCC has to be made to determine the treatment and follow-up for patients. Table 2 shows SCC risk stratification according to the most recent NCCN Guidelines considering SCC risk factors associated with recurrence and metastasis.<sup>13</sup> Risk factors for SCC stratification include location and size of the tumor, primary versus recurrent disease, immunosuppression of the patient, site of prior RT or chronic inflammatory process, neurologic symptoms, and histopathological features (Table 2). Concerning the actual histopathological staging systems, it is worth to notice that the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition SCC staging system expanded the criteria for upstaging to T3 and also included extranodal extension as a risk factor for upstaging of the N classification (Tables 3 and 4). Otherwise, the AJCC 8th edition is limited to head and neck tumors. An alternative T staging system (the Brigham and Women's Hospital [BWH] Tumor Staging for SCC) proved in its ability to stratify low-risk versus high-risk tumors and it can be applied to tumors across all body sites.<sup>50</sup>

### Therapy of squamous cell carcinoma

The primary goal for SCC therapy is the complete removal of the skin cancer with the maximal functional and cosmetic preservation. Surgical excision alone guarantees a successful treatment for SCC with a good prognosis and cure rates greater than

90%.<sup>51</sup> Besides surgical therapy, traditional techniques such as curettage, electrodesiccation, cryosurgery, lasertherapy, and PDT are available for non-invasive SCC forms like Bowen disease. Furthermore, RT is a valid and curative treatment strategy for SCC.

### Surgery and Mohs micrographic surgery

Traditional surgery and MMS are the two different surgical approaches that may be utilized in patients with primary SCC. It has been reported that SEPMA guarantees a 5-year disease-free rates of 91% or higher for SCC.<sup>52,53</sup> Safety excision margins have to be defined according to the risk of sub-clinical extensions, recurrence or and metastasis of the skin cancer depending on the low or high-risk factors for SCC.<sup>54</sup> Considering low-risk SCC, AIOM and NCCN guidelines recommend free-margins of at least 4-mm for low-risk types treated with SEPMA.<sup>9,13</sup> The European consensus group proposed a 5-mm margin for low-risk SCC.<sup>11</sup> Otherwise, for high-risk SCC, NCCN guidelines recommend wider surgical margins compared to low-risk SCC and postoperative margin assessment.<sup>13</sup> NCCN guidelines does not recommend a defined margin for standard excision for high-risk SCC due to the wide variability of clinical characteristics that defined this type of SCC.<sup>13</sup> The European consensus group recommends 6-10 mm safety margins for high-risk SCC.<sup>13</sup> In case of positive margins, it should be performed a re-excision, for oper-

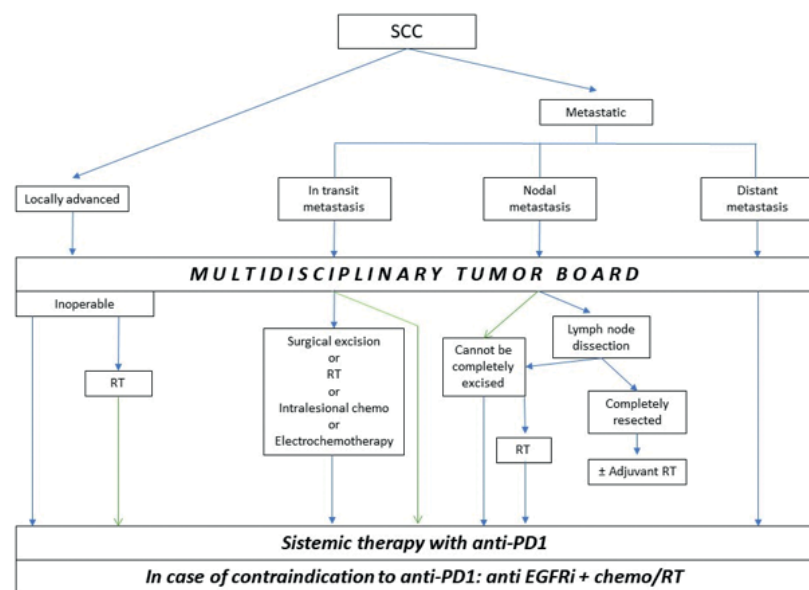
able cases.<sup>11</sup> In case of margins that appear more limited than the recommended safety margins due to the tissue shrinkage a wider excision should be considered.<sup>11</sup> We also recommend, as alternative to surgery, a close follow-up.

MMS offers the highest rate of R0 resection (*i.e.*, no cancer cells seen microscopically at the primary tumor site), above 90%, with lower recurrence rates (0-4%) compared to traditional surgery (3.1-8.0%).<sup>55,56</sup> MMS is mainly considered for patients with high-risk SCC to obtain a complete tumor resection with optimal anatomic and functional preservation. Otherwise, MMS is performed in limited centers and more time-consuming, labour-intensive, and expensive compared to traditional surgery. Van Lee *et al.*, confirmed in a retrospective study that MMS could be superior to standard excision for SCC of the head and neck for the lower rate of recurrence.<sup>57</sup>

### Alternative treatment for low-risk squamous cell carcinoma: curettage, electrodesiccation, cryotherapy, and PDT

Curettage and electrodesiccation may be considered for small and low-risk primary SCC, according to NCCN guidelines.<sup>5,13</sup>

As indicated by NCCN guidelines, cryotherapy could be a treatment option in selected cases of low-risk SCC while there is scarce evidence regarding efficacy of PDT for invasive SCC and it should not be performed in these cases.<sup>13,58</sup>



**Figure 4.** Main therapeutic indications for locally advanced and metastatic cutaneous SCC as indicated in the “European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2” in 2020. SCC, cutaneous squamous cell carcinoma; RT, radiotherapy; EGFRi, epidermal growth factor receptor inhibitors.

### Surgery for regional nodal disease

Patients affected by SCC nodal metastases should be surgically treated similarly to patients affected by melanoma or Merkel cell carcinoma. If surgery is not possible due to patient-related factors, a non-surgical approach such as immunotherapy with cemiplimab should be considered by the MWG. The regional lymph node dissection is the surgical treatment of choice in case of nodal metastasis.<sup>11,59,60</sup>

Considering patients affected by SCC and negative lymph node, an elective or prophylactic lymph node dissection is not recommended due to the low rate of nodal metastases, the high morbidity and the limited evidence in patients with mucosal head and neck SCC.<sup>61,62</sup>

### Electrochemotherapy

ECT is an alternative treatment for unresectable SCC consisting of an intravenous injection of a chemotherapy agent, such as cisplatin or bleomycin, combined with local electric pulses that permeabilize tumor cell membranes to increase its cytotoxicity.<sup>63</sup>

In some retrospective studies and one meta-analysis, it has been reported that 20-70% of patients treated with ECT presented

a good local response and disease control, while, in a prospective study EURECA on SCC patients the rate of complete response at 2-months follow-up was 55% with 4% rate of progression only.<sup>64-67</sup>

### Radiation

RT could be an alternative treatment in case of patients affected by SCC who are not eligible for surgery such as locally advanced tumor, multi-morbidity or frail elderly patient at high risk for surgery, or patient that refuse surgery. Otherwise, surgery must be chosen wherever possible because RT presents lower cure rates and many cases of aggressive post-treatment recurrence have been observed. In a meta-analysis of 14 observational studies, a 6.4% average rate of local tumor recurrence after the first-line RT in 1018 primary SCC has been reported.<sup>68</sup>

RT could also be considered as an esthetic option for SCC localized on neck and head or as a functional option for SCC localized on sensitive areas such as lips or eyelids. Furthermore, radical primary RT could be used for small SCC.<sup>69,70</sup>

AEs related to RT are rare and consist of radiodermatitis, hypo/hyperpigmentation, and telangiectasia. Furthermore, RT is not

recommended in patients with genetic disorders such as Gorlin syndrome or ataxia telangiectasia and others for the higher risk of radiosensitivity.<sup>71</sup>

### Systemic treatment

Most advanced SCC, including locally advanced or metastatic lesions, may be non-resectable. Locally advanced SCC has been defined as a non-metastatic SCC, not amenable to either surgery or RT with reasonable hope for cure, because of multiple recurrences, large extension, bone erosion or invasion, or deep infiltration beyond subcutaneous tissue into muscle or along nerves, or else tumors in which curative resection would result in unacceptable complications, morbidity or deformity.<sup>11</sup> Metastatic SCC includes loco-regional metastatic SCC with in-transit metastases or metastasis to regional lymph nodes, or distant metastatic SCC.<sup>11</sup> Until recently, treatment options have been off-label chemotherapy or anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapies. However, the clinical evidence for these options is limited and chemotherapy is associated with a high risk of significant adverse events, especially in older patients.<sup>72</sup>

The therapy with immune checkpoint

**Table 3. TNM Staging Classification for Cutaneous Carcinoma of the Head and Neck according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8<sup>th</sup> ed., 2017). Definitions for T and clinical N.**

| T   | Primary Tumor   |
|-----|---|
| TX  | Primary tumor cannot be assessed  |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i>  |
| T1  | Tumor smaller than or equal to 2 cm in greatest dimension   |
| T2  | Tumor larger than 2 cm, but smaller than or equal to 4 cm in greatest dimension   |
| T3  | Tumor larger than 4 cm in maximum dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*  |
| T4  | Tumor with gross cortical bone/marrow, skull base invasion and/or skull base foramen invasion   |
| T4a | Tumor with gross cortical bone/marrow invasion  |
| T4b | Tumor with skull base invasion and/or skull base foramen involvement  |
| cN  | Regional Lymph Nodes  |
| NX  | Regional lymph nodes cannot be assessed   |
| N0  | No regional lymph node metastasis   |
| N1  | Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)   |
| N2  | Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-) |
| N2a | Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)  |
| N2b | Metastases in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)  |
| N2c | Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)  |
| N3  | Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE [ENE(+)]  |
| N3a | Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)  |
| N3b | Metastasis in any node(s) and ENE (+)   |

\*Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumor); perineural invasion for T3 classification is defined as tumor cells within the nerve sheath of a nerve lying deeper than the dermis or measuring 0.1 mm or larger in caliber, or presenting with clinical or radiographic involvement of named nerves without skull base invasion or transgression. Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

inhibitors (ICI), which block programmed cell death protein-1 (PD-1), up to now represents the first-line therapy for advanced SCC (Figure 4). Suppression of the immune system appears to be a significant event in cutaneous SCC development, as evidenced by immunosuppression being a significant risk factor and the efficacy of immunomodulators in AK. The immunogenicity of cutaneous SCC is due to the exposition of neoantigens by tumor cells. Indeed, they display a high tumor mutational burden (TMB) caused by chronic UV exposure. Notably, the response to ICI treatment in several tumors is correlated to TMB.<sup>74</sup>

Cemiplimab (Libtayo®) is a fully human IgG4 antibody against PD-1, which blocks the signaling between PD-1 and its ligands PD-L1 and PD-L2. It is the first approved systemic treatment for advanced SCC, including locally advanced and metastatic lesions, in patients who are not candidates for curative surgery or radiotherapy in the USA and Europe.<sup>73-76</sup> Up to now, cemiplimab represents the only approved systemic therapy for cutaneous SCC in Europe. The approved fixed dose regimen is 350 mg intravenously every three weeks.

Other inhibitors of PD-1/PDL-1-axis are under investigation and Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, has been recently approved by FDA on the basis of a phase II trial for patients with recurrent or metastatic cutaneous SCC that is not curable by surgery or radiation.<sup>77</sup>

The safety and the efficacy of intravenous cemiplimab was investigated in a phase I study for expansion cohorts of patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma (NCT02383212), as well as in a pivotal phase II study for a cohort of patients with metastatic disease (metastatic-disease cohort or group 1) (NCT02760498 EMPOWER-CSCC 1).<sup>75</sup> Patients who had undergone organ transplantation and patients with hematologic malignancies or any immunosuppressive conditions were excluded in both studies. The patients were treated with cemiplimab (3 mg per kilogram of body weight) intravenously every 2 weeks for up to 48 weeks (phase I) or 96 weeks (phase II) unless stopped due to disease progression or non-tolerable toxic effects. Patients were assessed for a response every 8 weeks. The primary out-

comes of the phase I study were the safety and adverse event profile, while the response rate assessed by independent central review was the primary outcome of the phase II study. In the phase I study, a response to cemiplimab was observed in 13 of 26 patients (50%; 95% CI = 30 to 70). In the metastatic-disease cohort of the phase II study, a response was observed in 28 of 59 patients (47%; 95% CI = 34 to 61). The median follow-up was 11.1 months in the phase I and 7.9 months in the metastatic-disease cohort of the phase II study. Among the 28 patients who had a response, the duration of response exceeded 6 months in 57%, and 82% continued to have a response and to receive cemiplimab at the time of data cutoff. The treatment was generally well tolerated with only 7% of patients stopping therapy due to adverse events. The most commonly reported adverse events (15%) usually occur with immune checkpoint inhibitors, such as diarrhea, fatigue, nausea, constipation and rash. In 3 of 11 patients in the phase II cohort who died during the study, death was associated with a non-treatment emergent adverse event. Based on this study, cemiplimab was

**Table 4. TNM Staging Classification for Cutaneous Carcinoma of the Head and Neck according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8<sup>th</sup> ed., 2017). Definitions for Pathological N and metastasis.**

| pN  | Regional Lymph Nodes   |
|-----|--|
| NX  | Regional lymph nodes cannot be assessed  |
| N0  | No regional lymph node metastasis  |
| N1  | Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)  |
| N2  | Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, ENE(-) |
| N2a | Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)  |
| N2b | Metastases in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)   |
| N2c | Metastases in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)   |
| N3  | Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)  |
| N3a | Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)   |
| N3b | Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)  |
| M   | Distant Metastasis   |
| M0  | No distant metastasis  |
| M1  | Distant metastasis   |
| G   | Histologic Grade   |
| GX  | Grade cannot be assessed   |
| G1  | Well differentiated  |
| G2  | Moderately differentiated  |
| G3  | Poorly differentiated  |
| G4  | Undifferentiated   |



approved in September 2018 by the FDA. In 2020, Migden *et al.*<sup>75</sup> reported the clinical activity of cemiplimab from the primary analysis of patients with locally advanced cutaneous SCC (group 2) from the pivotal phase II study (NCT02760498). Between 2016 and 2018, 78 patients were enrolled and treated with cemiplimab (3 mg/kg) intravenously over 30 min every 2 weeks for up to 96 weeks. Tumor measurements were done every 8 weeks. An objective response was observed in 34 (44%; 95% CI 32-55) of 78 patients. The best overall response was ten (13%) patients with a complete response and 24 (31%) with a partial response. Grade 3-4 treatment-emergent adverse events occurred in 34 (44%) of 78 patients. The most common were hypertension in six (8%) patients and pneumonia in four (5%). Serious treatment-emergent adverse events occurred in 23 (29%) of 78 patients. One treatment-related death was reported that occurred after onset of aspiration pneumonia. Thus, cemiplimab showed antitumor activity and an acceptable safety profile in patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma for whom there was no widely accepted standard of care.<sup>75</sup> In the meantime, Rischin *et al.*<sup>76</sup> published outcomes of the primary analysis of fixed dose cemiplimab 350 mg intravenously treatment every 3 weeks (Group 3) and provide a long-term follow-up after the primary analysis of weight-based cemiplimab 3 mg/kg intravenously every 2 weeks (Q2W) (Group 1) among metastatic SCC patients in the pivotal study phase II. For Group 3 (n=56) and Group 1 (n=59), median follow-up was 8.1 and 16.5 months, respectively. ORR per ICR was 41.1% (95% CI, 28.1% to 55.0%) in Group 3, 49.2% (95% CI, 35.9% to 62.5%) in Group 1, and 45.2% (95% CI, 35.9% to 54.8%) in both groups combined. Per ICR, Kaplan-Meier estimate for DOR at 8 months was 95.0% (95% CI, 69.5% to 99.3%) in responding patients in Group 3, and at 12 months was 88.9% (95% CI, 69.3% to 96.3%) in responding patients in Group 1. Per INV, ORR was 51.8% (95% CI, 38.0% to 65.3%) in Group 3, 49.2% (95% CI, 35.9% to 62.5%) in Group 1, and 50.4% (95% CI, 41.0% to 59.9%) in both groups combined. Overall, the most common adverse events regardless of attribution were fatigue (27.0%) and diarrhea (23.5%). Therefore, durable responses and similar safety profile have been observed in both weight-based and fixed-dosing groups.<sup>76</sup> A further update of this trial has been presented at 10th World Congress of Melanoma in 2021 with a prolonged follow-up at 43 months. Compared to previous analyses, the 43-month follow-up data demonstrated

incremental improvements in DOR with cemiplimab treatment across all locally advanced SCC study groups, as well as improvements in ORR and complete response rate on the cemiplimab 350 mg every 3 weeks regimen. Furthermore, there were no new safety signals compared with previous reports on cemiplimab in advanced cutaneous SCC.

### Staging

TNM staging classification for head and neck BCC and cutaneous SCC and prognostic stage groups according to the AJCC 8th edition is represented in Tables 3-5.

### Follow up

The patient should be regularly monitored to recognize any new NMSC or relapses of the tumor and, mainly for locally advanced or metastatic cases, to manage the HPI therapy for BCC or immunotherapy for SCC. Furthermore, it is essential to educate the patient regarding the correct photoprotection and the periodic self-control of skin lesions.

### Basal cell carcinoma follow-up

Considering that a patient with a previous diagnosis of BCC has a 15% higher risk to develop another BCC in one year and 35% in 5 years and that the risk increases in case of multiple previous BCCs, it is important to advise a periodic follow-up to the

patient. This follow-up should be performed by dermatologists and should include the inspection of the entire body. Monitoring in the first two years is essential. Furthermore, dermatological examination should be performed every 6-12 months (Table 6).<sup>12</sup>

### Squamous cell carcinoma follow-up

Considering that 95% of relapses and the same percentage of metastases occur within the first five years from SCC diagnosis and that 30-50% of patients may present a second SCC within 5 years, patients affected by SCC requires a long-term follow-up.

SCC patients should be monitored with regular physical exams that include complete skin and regional lymph node examination. The frequency of follow-up depends on the risk of SCC and it is indicated in Table 6.

## Conclusions

The ICP for NMSC represents an innovative strategy to support the highest quality health care system, favouring all necessary procedures for the patients, optimizing the necessary timing, and guaranteeing an updated clinical knowledge of the various health professionals involved. The hub-and-spoke model is essential for the organiza-

**Table 5. Prognostic stage groups according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8<sup>th</sup> ed., 2017)**

|           | T     | N     | M  |
|-----------|-------|-------|----|
| Stage 0   | Tis   | N0    | M0 |
| Stage I   | T1    | N0    | M0 |
| Stage II  | T2    | N0    | M0 |
| Stage III | T3    | N0    | M0 |
|           | T1    | N1    | M0 |
|           | T2    | N1    | M0 |
| Stage IV  | T3    | N1    | M0 |
|           | T1    | N2    | M0 |
|           | T2    | N2    | M0 |
|           | T3    | N2    | M0 |
|           | Any T | N3    | M0 |
|           | T4    | Any N | M0 |
|           | Any T | Any N | M1 |

**Table 6. BCC and SCC recommended follow-up (NCCN BCC and SCC version 2021).**

| BCC                | 6-12 months  |
|--------------------|--|
| Low-risk SCC       | Every 3-12 months for 2 years, then every 6-12 months for 3 years, then annually for life      |
| High-risk SCC      | Every 3-6 months for 2 years, then every 6-12 months for 3 years, then annually for life       |
| Very high-risk SCC | Every 3-6 months for 2 years, then every 6 months for 3 years, then every 6-12 months for life |

tion of different health care structures to guarantee the best management and treatment for patients affected by NMSC. Considering the increasing incidence of these very common tumors and the high impact on the sanitary system, it is crucial to create an efficient and dedicated ICP with a valid organization within the different geographical areas.

## References

- Guy GP, Ekwueme DU. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: A systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2011;29:863-74.
- Wang GY, Wang J, Mancianti M-L, Epstein EH. Basal Cell Carcinomas Arise from Hair Follicle Stem Cells in Ptc1+/- Mice. *Cancer Cell* 2011;19:114-24.
- Fania L, Didona D, Morese R, et al. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2020;8(11).
- Boi S, Cristofolini M, Micciolo R, et al. Epidemiology of Skin Tumors: Data from the Cutaneous Cancer Registry in Trentino, Italy. *J Cutan Med Surg Inc Med Surg Dermatology* 2003;7:300-5.
- Fania L, Didona D, Di Pietro FRFR, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2021;9(2).
- EUROPEAN ASSOCIATION P. Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) [Internet]. Available from: <http://e-p-a.org/sito-internet-e-p-a/percorsi-diagnostici-terapeutici-e-assistenziali-pdta/>
- Fania L, Morese R, Di Lella G, et al. The integrated care pathway for non melanoma skin cancer: the Istituto Dermopatico dell'Immacolata - IRCCS experience in Rome. *Recenti Prog Med* 2020;111:749-60.
- Aiom. Linee guida: Tumori Cutanei Non Melanoma. 2020.
- Queirolo P. Linee Guida Tumori Cutanei Non Melanoma Carcinoma squamocellulare cutaneo. 2019
- Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* 2019;118:10-34.
- Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer* 2020;128:60-82.
- NCCN Guidelines, Guidelines N. Basal cell skin cancer Version 1.2021. *Medlin Med Encycl* 2021. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000829.htm>
- NCCN Guidelines. Squamous cell skin cancer Version 1.2021. *Medlin Med Encycl* 2021.
- Elrod JK, Fortenberry JL. The hub-and-spoke organization design: An avenue for serving patients well. *BMC Health Serv Res* 2017;17:457.
- Devarakonda S. Hub and spoke model: Making rural healthcare in India affordable, available and accessible. *Rural Remote Health* 2016;16:1-8.
- Ahluquist G, Saxena SB, Belokrinitsky I, Kapur A. Charting a clear course in rough seas: a new view on hospital and health systems strategy. *New York Strateg* 2012.
- Huitema AA, Harkness K, Heckman GA, McKelvie RS. The Spoke-Hub-and-Node Model of Integrated Heart Failure Care. *Can J Cardiol* 2018;34:863-70.
- Tensen E, van der Heijden JP, Jaspers MWM, Witkamp L. Two Decades of Teledermatology: Current Status and Integration in National Healthcare Systems. *Curr Dermatol Rep* 2016;5:96-104.
- Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management: Developed by the guideline subcommittee of the European Dermatology Forum. *Eur J Dermatol* 2014;24:312-29.
- Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: Systematic review. *Br Med J* 2004;329:705-8.
- Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.
- Rowe D, Carroll RJ, Day Jr. CL. Mohs Surgery Is the Treatment of Choice for Recurrent (Previously Treated) Basal Cell Carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424-31.
- Kuflik EG. Cryosurgery for Skin Cancer: 30-Year Experience and Cure Rates. *Dermatologic Surg* 2004;30:297-300.
- Lanoue J, Goldenberg G. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9:26-36.
- Campolmi P, Brazzini B, Urso C, et al. Superpulsed CO2 laser treatment of basal cell carcinoma with intraoperative histopathologic and cytologic examination. *Dermatologic Surg* 2002;28:909-12.
- Moskalik K, Kozlov A, Demin E, Boiko E. The efficacy of facial skin cancer treatment with high-energy pulsed neodymium and Nd:YAG lasers. *Photomed Laser Surg* 2009;27:345-9.
- Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:722-33.
- Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part I. *Pharmacology. J Am Acad Dermatol* 2014;70:965.
- Geisse JK, Rich P, Pandya A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:390-8.
- Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: Comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002;138:1165-71.
- Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, De Pasquale R. The use of imiquimod 5% cream for the treatment of basal cell carcinoma as observed in Gorlin's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:19-23.
- Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:647-54.
- Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol* 2016;136:1568-74.
- Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: A systematic review. *Arch Dermatol* 2009;145:1431-8.
- Savoia P, Deboli T, Pavigliano A, Broganelli P. Usefulness of photodynamic therapy as a possible therapeutic alternative in the treatment of basal cell

- carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015;16:23300-17.
36. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:321-39.
  37. Good LM, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: A review. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:413-22.
  38. Campana LG, Marconato R, Valpione S, et al. Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy. *J Transl Med* 2017;15:122
  39. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:462-9.
  40. Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-Based Cytotoxic Therapy in Basal Cell Carcinoma a review of the literature. *Acta Oncol (Madr)* 1996;35:677-82.
  41. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9.
  42. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017;86:334-48.
  43. Sekulic AA, Migden MR, Basset-Séguin N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017;17:1-10.
  44. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:716-28.
  45. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2018;32:372-81.
  46. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Séguin N, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2020;34:1944-56.
  47. U.S Food & Drug Administration. FDA approves cemiplimab-rwlc for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma 2021. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cemiplimab-rwlc-locally-advanced-and-metastatic-basal-cell-carcinoma>
  48. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021.
  49. European Medicine Agency. Libtayo as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/libtayo>
  50. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol* 2019;155:819-25.
  51. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106:811-5.
  52. Rowe D, Carroll R, Day C. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in SCC of the skin, ear and lip. *JAMA Dermatol* 1992;26:976-90.
  53. Griffiths RW, Suvarna SK, Feeley K. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: Assessment in a minimum 5-year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002;55:287-92.
  54. Motaparthy K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Carcinoma 8Th. 2017;24:171-94.
  55. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
  56. Chren MM, Linos E, Torres JS, et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013;133:1188-96.
  57. van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019;181:338-43.
  58. Morton C, Szeimies R-M, Sidoroff A, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatology* 2015;25:296-311
  59. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck* 2017;39:578-94.
  60. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisc. *Eur J Cancer* 2015;51:1989-2007.
  61. Xiao Y, Yuan S, Liu F, et al. Comparison between wait-and-see policy and elective neck dissection in clinically N0 cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10782-e10782.
  62. Cannon RB, Dundar Y, Thomas A, et al. Elective Neck Dissection for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Skull Base Invasion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:671-6.
  63. Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* 2018;57:874-82.
  64. Testori A, Tosti G, Martinoli C, et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach. *Dermatol Ther* 2010;23:651-61.
  65. Di Monta G, Caracò C, Simeone E, et al. Electrochemotherapy efficacy evaluation for treatment of locally advanced stage III cutaneous squamous cell carcinoma: a 22-cases retrospective analysis. *J Transl Med* 2017;15:82.
  66. Seyed Jafari SM, Jabbari Lak F, Gazdhar A, et al. Application of electrochemotherapy in the management of primary and metastatic cutaneous malignant tumours: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol* 2018;28:287-313.
  67. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J*

- Cancer 2016;63:41-52.
68. Babington S, Veness MJ, Cakir B, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg* 2003;73:621-5.
69. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: Systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347.
70. Porceddu SV. Prognostic Factors and the Role of Adjuvant Radiation Therapy in Non-Melanoma Skin Cancer of the Head and Neck. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2015:e513-8.
71. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:8-20.
72. Guminiski A, Stein B. Immunotherapy and other systemic therapies for cutaneous SCC. *Oral Oncol* 2019;99:104459.
73. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018:341-51.
74. Patel R, Chang ALS. Immune Checkpoint Inhibitors for Treating Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:477-82.
75. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020;21:294-305.
76. Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000775
77. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol* 2020;38:2916-25.



# SIDCO

Società Italiana di Dermatologia  
Chirurgica, Oncologica, Correttiva ed Estetica

Segreteria Organizzativa

**the office**

sidco2022@theoffice.it

040 368343 + 1119

# XXXV

## Congresso Nazionale SIDCO

*Recanati (MC), 2-4 giugno 2022*

### Presidente

dott. Marco Simonacci

## SAVE THE DATE



[www.sidco.it](http://www.sidco.it)



## EVENTO ECM

Giornata informativa: Allergeni test epicutanei

19/02/2022

OSPEDALE MISERICORDIA - GROSSETO

### RAZIONALE

Il patch test o test epicutaneo costituisce la prova elettiva nella diagnostica delle dermatiti da contatto. Esso rappresenta, ancora oggi, l'unica metodica in vivo in grado di confermare o meno una diagnosi sospettata clinicamente attraverso l'individuazione diretta dell'agente eziologico. Solitamente il paziente viene saggiato con una serie di sostanze comprendente i più comuni apteni (serie principale o standard). In Italia si fa riferimento alla serie consigliata dalla SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale). Oltre a ciò, in base alla sede della dermatite ed al rischio professionale e non, si possono saggiare altri apteni correlati al vissuto anamnestico.

L'AIFA nel 2017, al fine di regolamentare la commercializzazione degli allergeni in quanto medicinali, ha riavviato il processo di registrazione iniziato nel 1991 e mai finalizzato.

L'AIFA nel novembre del 2021, preso atto degli esiti preliminari e delle criticità emerse che potevano portare ad un blocco nel percorso di diagnosi e prevenzione delle dermatiti da contatto ha autorizzato, per un periodo non superiore ai 2 anni, l'utilizzo degli apteni corredati di "AIC" o in subordine "ope legis" inseriti nell'allegato della D.G. 1334/2021.

Per fornire agli Specialisti in Dermatologia quello che è il nuovo assetto regolatorio/normativo dei test epicutanei, L'ADOI ha deciso di effettuare una giornata informativa sugli apteni dei test epicutanei. Questa giornata potrà contribuire ad effettuare non solo una corretta informazione ma anche ad evidenziare ed eventualmente risolvere, a livello istituzionale, le criticità in essere.

### PROGRAMMA SCIENTIFICO

09:00-09:30 Saluti delle autorità  
Introduzione razionale e obiettivi del corso  
Francesco Cusano

Moderatori: Giovanna Galdo – Paolo Iacovelli – Leonardo Bianchi

09:30 – 09:50 Stato dell'arte  
Michele Pellegrino

09:50 - 10:10 AIFA: Nuovo assetto regolatorio e normativo  
Maria Nicotra

10:10 - 10:30 Criticità e sviluppi sugli allergeni medicinali  
Luca Stingeni

Moderatori: Riccardo Sirna – Cesare Massone – Davide Melandri – Luca Fania

10:30 - 12:30 Discussione interattiva con esperti del settore dermoallergologico presenti in sala

12:30 - 13:00 Conclusione dei lavori  
Francesco Cusano

Responsabile scientifico  
Dott. Michele Pellegrino



## 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](http://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](mailto:adoi@aon.it)

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

