



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di MEDICINA SPECIALISTICA U.O. CLINICA
DERMATOLOGICA

**“Studio osservazionale di prevalenza e rilevanza delle allergie
da contatto al sodio metabisolfito in pazienti consecutivi che
eseguono patch test”**

Relatore

Chiar.ma Prof.ssa Aurora Parodi

Correlatore

Prof.ssa Ilaria Trave

Candidata

Chiara Teramo

Matricola

S4478454

anno accademico 2022/2023

INDICE

DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO	3
1.1 Incidenza e prevalenza	3
1.2 Patogenesi	5
1.3 Anatomia patologica	7
1.4 Presentazione clinica	8
1.5 Diagnosi	10
1.6 Diagnosi differenziale	11
1.7 Terapia.....	12
I PATCH TEST	14
2.1 Cosa sono e come si fanno.....	14
2.2 Apteni, veicoli e concentrazioni	15
2.3 Le serie standard e le serie integrative.....	16
2.4 I cerotti di supporto	18
2.5 Metodo di applicazione.....	19
2.6 I tempi di lettura	20
2.7 Le reazioni allergiche, le reazioni irritanti e le reazioni dubbie	21
2.8 La rilevanza clinica	23
SODIO METABISOLFITO	25
3.1 Cos'è e la sua formula molecolare e di struttura	25
3.2 CAS number	25
3.3 Dove si trova, i suoi usi	26
LO STUDIO	28
4.1 Premesse dello studio	28
4.2 Razionale dello studio	28
4.3 Materiali e metodi.....	29
4.4 Risultati	30
PREVALENZA DELLA POPOLAZIONE GENERALE	30
PREVALENZA DEI PAZIENTI SENSIBILIZZATI A SODIO METABISOLFITO (T0)	35
FOLLOW-UP T1.....	40
FOLLOW-UP T2.....	42
4.5 Discussione	43
4.6 Conclusioni.....	45
BIBLIOGRAFIA	46
RINGRAZIAMENTI	50

DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO

La dermatite allergica da contatto (DAC) è un processo infiammatorio cutaneo che si sviluppa per sensibilizzazione ritardata cellulo-mediata (tipo IV), causata dal contatto con allergeni ambientali di diversa natura. La pelle è l'organo più frequentemente esposto alle sostanze chimiche presenti nei prodotti per l'igiene personale e cosmetici, nei prodotti per la casa o nei materiali utilizzati nell'ambiente di lavoro [1], oltre che ad altri agenti sensibilizzanti di diversa natura. Tuttavia, solo una parte dei soggetti esposti allo stesso stimolo esogeno sviluppa dermatiti allergiche da contatto e spesso sono coinvolti diversi cofattori. Per questo motivo la malattia è definita come complessa, probabilmente con molti geni e molti fattori ambientali che contribuiscono ai fenotipi osservati [2].

1.1 Incidenza e prevalenza

I vari processi di industrializzazione e lo stile di vita moderno hanno progressivamente condotto a un'esposizione sempre maggiore a prodotti professionali e di consumo che contengono diverse sostanze che possono indurre allergia da contatto [3].

La maggior parte degli studi epidemiologici che riguardano la prevalenza della dermatite allergica da contatto si basano sull'analisi dei risultati dei patch test: è da tener conto che questi studi sono parzialmente influenzati dalla scelta delle popolazioni interessate ma anche dalla capacità del clinico di discriminare tra le reazioni irritative e le dermatiti allergiche da contatto [4]. In Europa circa il 20% della popolazione generale soffre di dermatite allergica da contatto ad almeno un allergene da contatto. La dermatite allergica da contatto si verifica due volte più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini [5] e può presentarsi a tutte le età, anche se tende ad essere poco comune nei bambini e negli anziani [6]. Le forme di dermatite allergica da contatto più comuni sono le allergie al nichel, ai profumi e ai conservanti, mentre le reazioni allergiche al cromo e alla p-fenilendiammina sono generalmente meno comuni, ma si verificano frequentemente nei sottogruppi della popolazione esposti professionalmente.

Nello specifico osserviamo che il nichel è la causa più frequente di dermatite allergica da contatto in tutto il mondo [7], soprattutto nei soggetti di sesso femminile, dovuto al fatto che il nichel si trova nella bigiotteria, e infatti le aree maggiormente coinvolte sono i lobi auricolari, le mani, le braccia, il collo o la zona della cintura [8]. A seguire, come allergeni da contatto più comunemente identificati,

abbiamo il metilisotiazolinone, utilizzato nei prodotti di dermocosmesi, fragranze e detersivi per la casa [9], frequentemente responsabile di dermatite facciale, e miscela fragranze I. Altri allergeni da contatto meno comuni, ma abbastanza frequenti, sono il bicromato di potassio, che in particolare si trova nel cemento di pronta presa, ma anche nel cuoio e in alcuni detersivi, e la p-fenilendiammina, che in particolare si trova nelle tinture per capelli e quindi rappresenta un importante allergene da contatto per i parrucchieri nel loro ambiente lavorativo [10], con maggiori localizzazioni alle mani e al cuoio capelluto.

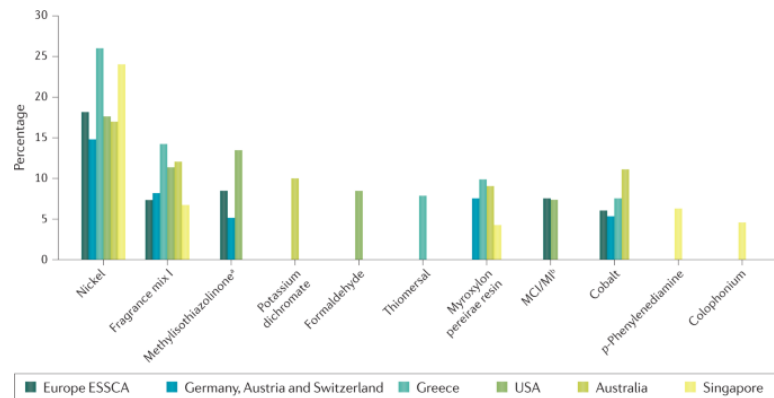


Figura 1: Prevalenza della positività ai vari apteni

Smoller, Bruce, and Nooshin Bagherani. *Atlas of Dermatology, Dermatopathology and Venereology: Inflammatory Dermatoses*. Ed. Bruce Smoller and Nooshin Bagherani. Cham, Switzerland: Springer, 2022. Print.

1.2 Patogenesi

La dermatite allergica da contatto è un eczema a patogenesi immunologica, è una reazione di ipersensibilità di tipo IV, quindi la conseguenza di una reazione indesiderata del sistema autoimmunitario, che si manifesta in risposta ad uno specifico allergene [11]. Affinché si verifichi la reazione di ipersensibilità cutanea è necessario che il soggetto entri in contatto con uno specifico allergene ambientale a cui è già stato precedentemente sensibilizzato. Un aptene, ossia un allergene incompleto, dopo aver attraversato la barriera chimico-fisica costituita dallo strato corneo, penetra la pelle, raggiunge lo strato basale dell'epidermide e si lega a proteine carrier per dar luogo a un complesso aptene-proteina carrier, formando un antigene completo [12]. La penetrazione dell'allergene è facilitata qualora vi sia la concomitanza di alterazioni delle naturali difese della barriera epidermica, e ciò giustifica l'elevata frequenza con cui una dermatite irritativa da contatto precede una dermatite allergica da contatto [6].

Nella fisiopatologia della dermatite allergica da contatto si riconoscono due fasi distinte che coinvolgono sia risposte immunitarie innate che adattative [1], la fase di sensibilizzazione e la fase di elicitazione.

Nella fase di sensibilizzazione, chiamata anche fase afferente o di induzione, il complesso aptene-proteina carrier viene inghiottito e processato all'interno delle cellule di Langerhans, o cellule dendritiche del derma, che in virtù dei suoi prolungamenti dendritici risulta particolarmente idonea a tale funzione. Il complesso viene presentato come peptide aptenizzato attraverso molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I e II sulla superficie cellulare. In questo processo entrano in gioco anche i cheratinociti che rilasciano diverse citochine quali interleuchina 1, 8 e 18, TNF α e GM-CSF, che generano un microambiente pro-infiammatorio a livello cutaneo necessario per l'attivazione del sistema immunitario innato. Le cellule di Langerhans a loro volta migrano dall'epitelio ai linfonodi loco-regionali e, nella regione paracorticale di questi, presentano il complesso aptene-proteina carrier ai linfociti T naïve, i quali, riconoscendo il complesso bimolecolare molecola MHC/peptide immunigeno tramite il corrispondente recettore T-cell receptor, vengono attivati e si differenziano in cellule T memoria o effettrici. Queste cellule T, depositarie della sensibilizzazione nei confronti dell'antigene, abbandonano il linfonodo e raggiungono il circolo sistemico mediante il dotto toracico. La fase di sensibilizzazione generalmente dura dai 10 ai 15 giorni e spesso è asintomatica [12]. (*Figura 1*)

Nella fase di elicitazione, nota anche come 'challenging phase', gli individui precedentemente sensibilizzati vengono nuovamente esposti allo stesso aptene che diffonde nella pelle, si lega alla

proteina carrier e l'allergene completo viene riconosciuto da parte delle cellule T antigene-specifiche precedentemente sviluppate durante la fase di sensibilizzazione. Le cellule T antigene-specifiche, grazie al rilascio di citochine secrete dalle varie componenti cellulari del sistema immunitario, si amplificano e mediano il danno tissutale tramite un meccanismo citotossico e rilasciano citochine pro-infiammatorie come $INF\gamma$ e $TNF\alpha$, che a loro volta richiamano numerose cellule infiammatorie e stimolano i cheratinociti e i macrofagi a rilasciare più citochine [13] (Figura 2). La manifestazione clinica di solito si manifesta entro 24-72h.

Una dermatite allergica da contatto può manifestarsi anni o addirittura decenni dopo la sensibilizzazione primaria a causa della lunga memoria delle cellule T antigene-specifiche [13].

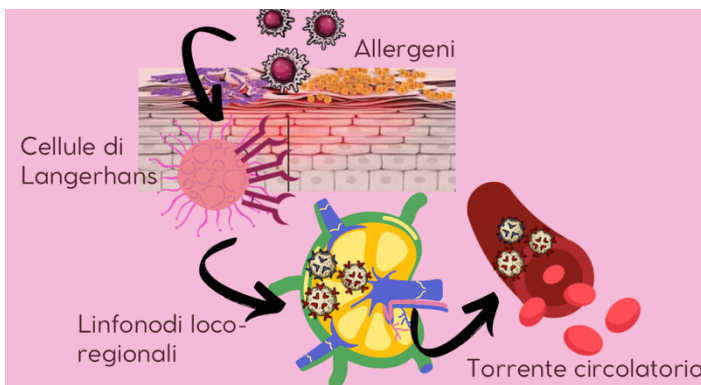


Figura 1: Fase di sensibilizzazione

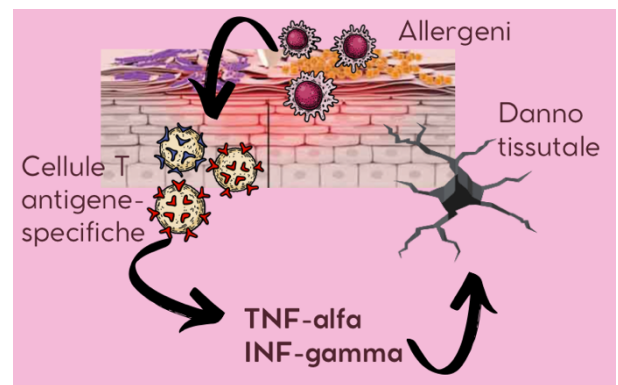
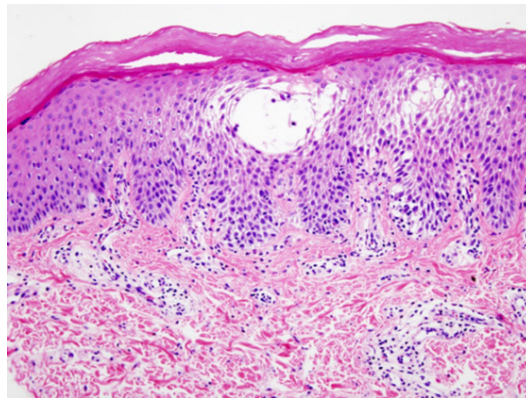


Figura 2: Fase di elicitazione

1.3 Anatomia patologica

Dal punto di vista microscopico osserviamo diversi stadi nello sviluppo di un eczema. Nella fase iniziale si osserva edema del derma con la presenza di infiltrato perivascolare di cellule infiammatorie e, nel giro di 24-48 ore, vi è la comparsa di spongiosi epidermica e formazione di microvescicole. Nella spongiosi l'edema non si limita solo al derma, ma tende a diffondersi negli spazi intercellulari dell'epidermide, in particolare nello strato spinoso, allontanando tra loro i cheratinociti: questo danno meccanico che viene a crearsi in corrispondenza dei desmosomi, ossia a livello delle giunzioni intercellulari, può portare alla formazione di vescicole intraepidermiche. Quando la lesione tende a cronicizzarsi, compaiono paracheratosi, progressiva acantosi e ipercheratosi che, dal punto di vista clinico, si manifestano come placche rilevate e desquamanti [14].



1.4 Presentazione clinica

La manifestazione clinica tipica della dermatite allergica da contatto è un'eruzione eczematosa, ben delimitata e pruriginosa, tipicamente localizzata nell'area cutanea che entra in contatto con l'allergene ma, a seconda della natura dell'allergene causativo, si possono osservare distribuzioni irregolari o diffuse. L'eczema allergico, ad esempio, corrisponde esattamente all'area di contatto con l'allergene quando si utilizzano prodotti a stretto contatto con il tegumento come cerotti, oppure quando si utilizzano liquidi dove l'evaporazione è estremamente rapida, come ad esempio nel caso dei profumi. Altre volte, invece, alcuni eczemi da contatto hanno delle localizzazioni inconsuete, almeno a prima vista, come ad esempio nell'allergia al metacrilato con localizzazione palpebrale: in questo caso le unghie non sono lese perché sono strutture cheratinizzate e poco permeabili alla penetrazione di allergeni, la regione periungueale viene colpita occasionalmente, mentre spesso nei soggetti che hanno l'abitudine di sfregarsi gli occhi con le unghie è facile la penetrazione dell'allergene alle palpebre, poiché la pelle è particolarmente sottile e vulnerabile [4].

L'eczema può avere una forma acuta, che è caratterizzata da eritema, di colore rosso acceso e con i margini ben definiti, edema e formazione di vescicole o bolle (spesso per la confluenza di più vescicole) oppure può anche avere una forma cronica, spesso definita come eczema ipercheratosico [6], caratterizzata da ipercheratosi, desquamazione, ragadi e lichenificazione [11]. Essendo delle lesioni particolarmente pruriginose spesso insieme alle lesioni tipiche della patologia vi è la presenza di lesioni da grattamento.

Esistono diverse localizzazioni con le rispettive cause più frequenti di dermatite allergica da contatto [15]:

Cuoio capelluto	Shampoo, balsamo, lozioni, tinture per capelli e altri prodotti di trattamento per i capelli, farmaci topici;
Volto	Cosmetici, farmaci topici, maschere, aeroallergeni, fotoallergeni;
Palpebre	Cosmetici per palpebre e ciglia, trattamenti oftalmici e liquidi di conservazione delle lenti a contatto, metalli delle montature degli occhiali, antibiotici topici, smalto per unghie (da trasferimento);
Orecchie e regioni retroauricolari	Orecchini di bigiotteria o d'argento, metalli delle montature degli occhiali, profumi, apparecchi auricolari, cellulari;
Labbra	Cosmetici (lucidalabbra, rossetti, balsamo per labbra), creme solari, prodotti di igiene orale (dentifricio, filo interdentale), protesi dentarie;
Collo	Collane di bigiotteria o in cuoio, shampoo, cosmetici, profumi, tinture per capelli e altri prodotti di trattamento del cuoio capelluto, sostanze airborne, abbigliamento;
Ascelle	Deodoranti, profumi, abbigliamento, disinfettanti di termometri;
Braccia, pieghe antecubitali, avambracci, polsi	Abbigliamento, cinturino di orologio, cassa metallica di orologi, cosmetici;
Tronco	Abbigliamento, cosmetici;
Regione ombelicale e periombelicale	Piercing, fibbia di cinture, bottone metallico dei jeans;
Genitali esterni	Detergenti, biancheria intima, cosmetici, preservativi;
Cosce	Abbigliamento, oggetti metallici o di pelle, fazzoletti profumati nelle tasche dei pantaloni;
Cavi poplitei e gambe	Calze, stivali, bigiotteria, cavigliere e ginocchiere di gomma;
Piedi	Scarpe (cuoio, gomma, plastica, coloranti), calze.

1.5 Diagnosi

Quando ci si trova di fronte ad un paziente con una manifestazione cutanea eczematosa bisogna sempre considerare l'ipotesi che possa trattarsi di una forma di dermatite allergica da contatto. Innanzitutto, è fondamentale eseguire un'anamnesi allergologica approfondita, che consente di valutare diversi elementi quali la sede e l'insorgenza della manifestazione cutanea, l'eventuale utilizzo di farmaci topici da parte del paziente, la presenza di altre patologie cutanee, storia di atopia familiare, rinite o asma allergica, ed investigare riguardo l'utilizzo di prodotti di cura personale come ad esempio shampoo, balsamo, deodoranti, lozioni, creme. L'anamnesi allergologica, inoltre, è utile e fondamentale per valutare se il paziente possa svolgere attività ludiche particolari, e soprattutto per valutare se in qualche modo la manifestazione cutanea possa essere correlata all'esposizione professionale, dove è molto frequente il wet-work, l'utilizzo di guanti oppure eventuali esposizioni a sostanze chimiche, quindi ad allergeni particolari. È da tener conto il fatto che, nonostante sia fondamentale l'anamnesi allergologica approfondita del paziente e l'esame obiettivo clinico, nella maggior parte dei casi l'esatta causa e la diagnosi certa di dermatite allergica da contatto non può essere sicuramente stabilita solo ed unicamente con questi due elementi [12].

Il gold standard nella diagnosi di dermatite allergica da contatto sono i patch test [16]. Per la descrizione dell'esecuzione dei patch test si rimanda al paragrafo 'Patch Test'. Ci sono una serie di indicazioni che suggeriscono l'esecuzione di un patch test: distribuzioni altamente indicative di DAC, ad esempio a livello delle mani, dei piedi, del volto e delle palpebre, nonché presentazioni unilaterali; una storia clinica altamente suggestiva di DAC; occupazioni ad alto rischio di DAC, come ad esempio operatori sanitari, cosmetologi, fioristi, etc; dermatite di eziologia sconosciuta; peggioramento di una dermatite precedentemente stabile; una dermatite che non risponde al trattamento [16].

È importante tener conto del fatto che durante l'esecuzione dei patch test è possibile che un paziente possa risultare positivo ad un allergene da contatto senza di fatto manifestare la dermatite allergica da contatto, quindi di fatto senza avere presentazioni cliniche. È possibile essere sensibilizzati ad un allergene da contatto senza necessariamente sviluppare la dermatite.

1.6 Diagnosi differenziale

Una revisione completa della storia del paziente dovrebbe fornire informazioni utili per differenziare la dermatite allergica da contatto da altre dermatiti esogene o endogene. La diagnosi differenziale della dermatite allergica da contatto include un'ampia varietà di patologie infiammatorie cutanee [12].

(vedi tabella)

Dermatite irritativa da contatto (DIC)	Generalmente si ha assenza di formazione di vescicole (solo potenti irritanti causano vescicole) e il bruciore è maggiore del prurito. La manifestazione clinica non si diffonde oltre l'area di contatto in seguito all'esposizione continua all'agente irritante.
Dermatite atopica	La distribuzione dei reperti cutanei può aiutare nella diagnosi; i pazienti atopici tendono spesso a sviluppare nuove allergie da contatto e possono presentare un peggioramento nel tempo di allergie da contatto precedenti.
Dermatite nummullare (DN)	Talvolta, in alcuni pazienti, forme molto estese di DAC possono presentare questo pattern; ciò nonostante, la presenza di placche ben demarcate e a forma di moneta sulle gambe, sul dorso delle mani e sulle superfici estensorie sono suggestive di dermatite nummullare.
Dermatite seborroica	Lesioni eritemato-squamose, untuose e giallastre, generalmente localizzate in regioni ricoperte di peli, glabella e solco nasolabiale.
Eczema asteatosico o xerotico	Indurimento e secchezza della pelle, senza edema o vescicolazioni, sulla parte inferiore delle gambe.
Dermatite da stasi	Placche papulosquamose con discromia localizzate sugli stinchi e sulla superficie mediale della gamba, con presenza concomitante di varici.
Eczema disidrosico	Vescicole piene di siero a livello delle mani, piante dei piedi e superfici volari. Quando si presenta nella forma classica la diagnosi può essere semplice, ma quando le lesioni sono poche e limitate alle mani e/o ai piedi la diagnosi differenziale può essere complicata.
Micosi fungoide	Tipicamente si presentano con lesioni eritemato-squamose rotondeggianti, a margini ben rilevati e ben definiti e con risoluzione centrale, anche se talvolta può presentarsi vescicolazione nella periferia delle lesioni. Le chiazze di MF si trovano solitamente in aree della pelle non esposte al sole, come il tronco, i seni, i fianchi e i glutei.

1.7 Terapia

Il trattamento dell'eczema allergico da contatto comporta, prima di ogni altra misura, l'identificazione dell'allergene o degli allergeni responsabili, e quindi l'allontanamento della causa primaria, sia per la risoluzione della dermatite allergica da contatto che per evitarne le recidive: infatti, qualsiasi trattamento sintomatico è destinato al fallimento se non include adeguati provvedimenti preventivi (ad esempio guanti o indumenti protettivi) e programmi educazionali, anche attraverso la distribuzione di schede informative. È utile, inoltre, il ripristino della funzione di barriera della cute, da prolungare nel tempo in quanto la cute rimane vulnerabile per diverse settimane [17].

Nella maggior parte dei casi la terapia della dermatite allergica da contatto è solo locale, e si basa essenzialmente sulla terapia con corticosteroidi. I corticosteroidi hanno ampi meccanismi d'azione, tra cui l'inibizione dell'attivazione delle cellule T e la migrazione dei leucociti; quindi, sono fondamentali per lenire la componente infiammatoria. Il corticosteroide viene scelto considerando diversi fattori, come il sito, la frequenza di applicazione, il veicolo (ad esempio unguento, crema, gel, lozione, soluzione o schiuma), la quantità da erogare, e deve essere adattato a ciascuna fase dell'eczema, quindi si tende ad utilizzare creme e gel per le fasi acute e creme idrofobe e unguenti per quelle subacute e croniche [18]. Qualora fosse presente una componente essudativa è preferibile associare anche blandi antisettici locali, come l'ipoclorito di sodio o il permanganato di potassio, per prevenire possibili sovrainfezioni batteriche e favorire il drenaggio del siero. Inoltre, i corticosteroidi devono essere applicati su aree cutanee non molto estese e per periodi di tempo di massimo 5-7 giorni, devono essere dismessi gradualmente e sostituiti con preparazioni emollienti più o meno grasse [17].

Potenza molto elevata	Potenza elevata	Media potenza	Bassa potenza
Clobetasolo propionato	Betametasone dipropionato	Mometasone furoato	Idrocortisone
Alobetasolo propionato	Diflorasone diacetato	Fluocinolone acetone	Dexametasone

Nelle forme di eczemi estremamente diffusi e generalizzati, intensamente flogistici e pruriginosi può essere auspicabile l'utilizzo di antistaminici sistemici, mentre raramente, quindi solo nelle forme diffuse e resistenti alle terapie topiche oppure nei soggetti polisensibilizzati, è necessario l'utilizzo di corticosteroidi sistemici o altri trattamenti come immunosoppressori o farmaci biologici. Negli ultimi decenni sono stati studiati come opzione terapeutica nei disturbi infiammatori della pelle gli inibitori della calcineurina, un gruppo di farmaci immunosoppressori di cui fanno parte la ciclosporina, il

tacrolimus e il pimecrolimus. A differenza della ciclosporina sia il tacrolimus che il pimecrolimus hanno dimostrato la loro efficacia come farmaci antinfiammatori topici. Sembra essere molto promettente l'idea di utilizzare nuovi farmaci che modulano l'infiammazione prendendo di mira il fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa), implicata come citochina infiammatoria nella dermatite allergica da contatto, come ad esempio l'etanercept e l'infliximab; mano a mano che il ruolo del TNF-alfa diventerà più noto, i suddetti farmaci potrebbero trovare un'applicazione in futuro [18].

I PATCH TEST

2.1 Cosa sono e come si fanno

I patch test sono dei test diagnostici in vivo la cui esecuzione è indicata nei pazienti con una storia di dermatite per determinare se hanno un'allergia da contatto, e quindi per identificare gli allergeni responsabili, ossia tutte quelle sostanze che dovrebbero essere evitate per ridurre il rischio di recidiva, ossia di ricomparsa della manifestazione eczematosa [19].

Ci sono una serie di precauzioni che bisogna mettere in atto prima di procedere all'esecuzione di un patch test [20]:

- È necessario selezionare in maniera accurata gli allergeni da testare in ogni paziente, insieme alla corretta preparazione ed applicazione e successiva rimozione dei patch test;
- Accertarsi che non vi sia un eczema acuto o diffuso, per evitare reazioni di 'skin excited syndrome (angry back)', falsi positivi o addirittura un peggioramento della dermatite;
- Accertarsi che il paziente non sia in terapia con antistaminici, corticosteroidi sistemici o farmaci immunosoppressori da almeno sette giorni: in tal caso, sospendere la terapia ove sia possibile una pausa;
- Tener conto del fatto che potrebbe verificarsi una risposta di intensità ridotta se il paziente assume ciclosporina A per via orale;
- Qualora il paziente fosse molto abbronzato il test non dovrebbe essere somministrato prima di 4 settimane dall'ultima esposizione al sole;
- Evitare l'esecuzione dei patch test nel paziente in stato di gravidanza, anche se il danno fetale non è mai stato dimostrato.

I patch test vengono applicati con l'ausilio di un sistema costituito dai materiali aptenici e dai cerotti di supporto (*vedi 3.2 e 3.4*).

2.2 Apteni, veicoli e concentrazioni

Gli apteni sono delle piccole molecole chimiche a basso peso molecolare ($< 1\text{kDa}$) che vengono comunemente usate per studiare la dermatite allergica da contatto. Gli apteni, nella loro forma libera solubile, non sono in grado di stimolare una risposta immunitaria, poiché troppo piccoli per essere riconosciuti da parte del sistema immunitario, ma possono farlo se accoppiate ad una molecola trasportatrice, una proteina carrier (*vedi fase di sensibilizzazione*); gli apteni liberi, tuttavia, possono reagire con i prodotti della risposta immunitaria dopo che tali prodotti sono stati stimolati (*vedi fase di elicitazione*), quindi si può affermare che gli apteni hanno la proprietà dell'antigenicità ma non dell'immunogenicità. Ogni aptene ha una proprietà unica che determina la sua allergenicità in termini di velocità con cui l'aptene si lega al veicolo, quanto facilmente può permeare la pelle e la sua successiva biodisponibilità [21].

La scelta di veicoli adeguati per gli apteni usati nei patch test è fondamentale per il rilevamento delle allergie [22], infatti i veicoli possono influenzare la biodisponibilità delle sostanze chimiche e anche l'assorbimento percutaneo: generalmente un materiale solubile in acqua è probabilmente meglio testato in un mezzo acquoso, mentre un materiale liposolubile in un mezzo lipidico. In genere gli allergeni vengono dispersi in vaselina (paraffina morbida bianca) o in petrolato (pet.), che è poco costoso, pratico, dà una buona occlusione, e può essere miscelato accuratamente con la maggior parte delle sostanze. Talvolta, invece, alcune sostanze sono meglio testate in soluzioni di acqua o etanolo [23].

L'assorbimento delle sostanze in esame dipende da molti parametri come la dose applicata, l'area della superficie in cui la sostanza viene applicata e il tempo di contatto. L'efficienza di assorbimento può modificarsi al variare dell'aumento della concentrazione dell'aptene [24], pertanto è importante che la dose di allergene sia standardizzata per ogni tipo di camera di test [23]. Le concentrazioni di prova sono state selezionate sulla base dell'esperienza clinica per evitare il più possibile irritazioni e favorire, invece, una risposta allergica in soggetti precedentemente sensibilizzati, riducendo al minimo i falsi positivi. Per questi allergeni, sulla base della modalità con cui vengono preparati, la sensibilizzazione attiva è considerata estremamente rara [23].

2.3 Le serie standard e le serie integrative

Al momento dell'esecuzione dei patch test, in un paziente con sospetta dermatite allergica da contatto, l'anamnesi allergologica e la decisione clinica del medico dovrebbero guidare la scelta dei materiali per il patch test. Purtroppo, non è sufficiente andare ad eseguire un patch test solo con sensibilizzanti sospetti, poiché quelli insospettati spesso risultano come rilevanti [23]. Questa incapacità di avere una previsione corretta è il motivo per cui vengono utilizzate delle serie di riferimento definite 'standard'.

L'uso di una serie di riferimento in tutti i pazienti testati è stato adottato in tutto il mondo negli anni '80 [25]. È stato dimostrato che alcune sostanze chimiche sono frequentemente una causa importante di dermatite allergica da contatto, e questi apteni possono essere inclusi in una serie 'standard' di patch test [19], quindi una serie di riferimento dovrebbe comprendere quegli allergeni da contatto che sono di maggiore importanza e rilevanza per la maggior parte dei pazienti [26].

Di seguito si riporta l'elenco degli apteni inseriti nella 'Serie Base' secondo il documento AIFA 'Regolamentazione e uso clinico degli apteni per patch test' aggiornato al 23 gennaio 2023 [15].

SOSTANZE	CONCENTRAZIONE	
A: Apteni confermati		
Balsamo del Perù	25%	vaselina
Budesonide	0.01%	vaselina
Cobalto cloruro esaidrato	1%	vaselina
Colofonia	20%	vaselina
Dimetilaminopropilamina (DMAPA)	1%	acquoso
Dispersi Mix	6.6%	vaselina
Fenilisopropil p-fenilendiamina (IPPD)	0.1%	vaselina
Formaldeide	2%	acquoso
Idrossietil metacrilato (HEMA)	2%	vaselina
Lanolina alcoli	30%	vaselina
Lyril	5%	vaselina
Mercaptobenzotiazolo	2%	vaselina
Mercapto mix	2%	vaselina
Metilcloroisotiazolinone/metilisotiazolinone	0.02%	acquoso
Metilisotiazolinone	0.2%	acquoso
Neomicina solfato	20%	vaselina

Nichel solfato esaidrato	5%	vaselina
Parabeni mix	16%	vaselina
p-Fenilendiamina (PDD)	1%	vaselina
Potassio bicromato	0.5%	vaselina
Profumi Mix I + sorbitan sesquioleato	8% + 5%	vaselina
Profumi Mix II	14%	vaselina
Resina epossidica	1%	vaselina
Resina p-ter-butilfenolformaldeidica	1%	vaselina
Sorbitan sesquioleato	20%	vaselina
Tiuram Mix	1%	vaselina
Vaselina	100%	
B: Apteni inseriti		
Benzisotiazolinone, sale sodico	0.1%	vaselina
Caina Mix (benzocaina 5%, cincocaina cloridrato 2.5%, tetracaina cloridrato 2.5%)	5%	vaselina
Cocamidopropilbetaina	1%	acquoso
Compositae Mix II	5%	vaselina
Sodio metabisolfito	1%	vaselina
Tixocortolo 21-pivalato	1%	vaselina

È da tener conto che vengono continuamente introdotti nell'ambiente nuove sostanze chimiche e prodotti sensibilizzanti; quindi, la selezione delle sostanze usate nella serie 'standard' non può essere definita in modo rigido. Una reazione positiva ad una o più sostanze contenute nella serie standard del patch test fornisce al clinico un filo conduttore, una guida per investigare e, in retrospettiva, potrebbe aiutare a determinare in che modo ci potrebbe essere stato contatto con quella determinata sostanza che ha dato positività al patch test [19].

Nonostante ciò, le serie di riferimento spesso sono insufficienti e devono essere presi in considerazione ulteriori allergeni specifici adattati alla storia e all'esposizione del paziente. Nel corso della visita, infatti, il clinico valuta l'occupazione attuale e precedente ed eventuali attività ricreative del paziente, affinché si possano individuare una serie di fattori scatenanti sospetti che in qualche modo possano essere responsabili della sospetta dermatite allergica da contatto: in questo modo il

clinico può decidere l'adeguatezza nell'utilizzo delle serie integrative. Di seguito vengono riportate alcune serie integrative che più frequentemente vengono utilizzate nella pratica clinica:

Serie tessile	Serie protesi ortopediche	Serie cavo orale
Serie profumi e fragranze	Serie metalli	Serie calzature
Serie personale sanitario	Serie cosmetici	Serie resine acriliche
Serie parrucchieri	Serie edilizia	Serie casalinghe

2.4 I cerotti di supporto

L'apparato per l'esecuzione dei patch test comprende un supporto (patch) utilizzato per posizionare i materiali aptenici (*Figura 1*) e un cerotto che fissa il supporto alla pelle del paziente. Il cerotto deve essere anallergico ma comunque, in alcuni casi, può essere causa di reazioni irritative o allergiche e questo deve essere sempre preso in considerazione da parte del clinico al momento della lettura dei patch test. Spesso, per garantire un'adeguata adesione sulla pelle, è opportuno aggiungere un altro cerotto ipoallergenico applicato direttamente sulla schiena del paziente (*Figura 2*).



Figura 1: Camere per patch test Van der Bend® (Van der Bend®, Brielle, Paesi Bassi)



Figura 2: Eurofix® (Eurofix®, Belpasso, Italia)

2.5 Metodo di applicazione

Prima dell'applicazione dei patch test i pazienti devono essere informati sullo scopo e sui benefici del test, e sui sintomi che potrebbero verificarsi; i pazienti devono, inoltre, firmare un modulo di consenso informato standardizzato scritto, specifico per la procedura di patch test.

Per garantire un'adeguata interpretazione dei risultati, è necessario utilizzare un'appropriata tecnica di applicazione dei patch test. La schiena è il sito principale preferito per motivi pratici: la parte posteriore offre una superficie piatta per una buona occlusione e, solitamente, una superficie sufficientemente ampia per l'applicazione del numero necessario di sostanze per il patch test. La superficie posteriore, inoltre, è raramente affetta da malattie della pelle, non è regolarmente esposta al sole ed è più difficile da graffiare. I supporti, quindi, devono essere applicati sulla parte alta della schiena in una zona priva di lesioni cutanee e/o peluria, mentre la parte bassa della schiena, essendo meno sensibile, può dar luogo più frequentemente a reazioni di falso-negativo. Se necessario la zona può essere rasata, preferibilmente il giorno prima dell'applicazione dei patch test, utilizzando un rasoio elettrico o una lametta, evitando l'utilizzo di crema da barba o sapone. Qualora ci si trovasse di fronte ad un paziente con la pelle particolarmente grassa sarebbe meglio pulirla con etanolo o con un altro solvente delicato.

Le strisce reattive devono essere applicate dal basso verso l'alto, esercitando una lieve pressione per impedire la miscelazione o la dispersione degli apteni contenuti nelle cellette. Successivamente ogni supporto viene numerato utilizzando un pennarello. Infine, si esercita una lieve pressione manuale sul cerotto per assicurare un'adeguata adesione alla cute, oltre che per verificare che vi sia un'adeguata distribuzione degli apteni.

Qualora la superficie sulla schiena dei pazienti fosse insufficiente, o non possa essere utilizzata per altri motivi, come ad esempio la presenza di cicatrici, acne diffusa o tatuaggi di grandi dimensioni, si può utilizzare la superficie superiore esterna delle braccia oppure la superficie anteriore della coscia.

Durante le sessioni di applicazione del patch test, dovrebbero essere fornite al paziente alcune raccomandazioni verbali e/o scritte riguardanti le corrette norme da rispettare. È obbligatorio informare i pazienti di evitare docce, o in generale bagnare i siti di applicazione del test, evitare l'irradiazione con raggi UV, esercizio fisico eccessivo, allentamento dei cerotti, ed è anche necessario comunicare che potrebbero insorgere sintomi quali prurito e reazioni gravi e tardive. [20][23]

2.6 I tempi di lettura

Il tempo di lettura dei patch test è standardizzato e il consenso internazionale è quello di acquisire doppie letture [27], eseguite normalmente 48h dopo l'applicazione (D2), circa 30 minuti dopo la rimozione dei cerotti, e nuovamente dopo 72h (D3) e/o preferibilmente dopo 96h dall'applicazione del test (D4). Generalmente durante la rimozione dei patch test si segnano sulla pelle del paziente i siti dove è stato posizionato ciascun allergene e i margini esterni del cerotto [20] mediante l'utilizzo di una penna dermica. È noto che alcune molecole producono reazioni proprie, irritanti (come nel caso di cromo o cobalto) o ad espressione tardiva (come nel caso di corticosteroidi o neomicina), ed è per questo motivo che le letture ritardate, ossia una settimana dopo l'applicazione, sono fortemente raccomandate. Qualora dovesse essere effettuata una lettura unica la qualità della valutazione sarebbe inferiore, perché il dermatologo non avrebbe la possibilità di osservare l'evoluzione dei test, molto importante per l'interpretazione dei test debolmente positivi [28].

2.7 Le reazioni allergiche, le reazioni irritanti e le reazioni dubbie

Per quanto riguarda il punteggio di lettura dei test si utilizzano dei criteri morfologici che consentono di poter distinguere risultati negativi, caratterizzati dall'assenza di modificazioni della pelle, dai risultati positivi, dove è necessario differenziare le reazioni irritanti da quelle allergiche. I criteri utilizzati sono solo oggettivi, mentre i fenomeni soggettivi come il prurito o il dolore sono troppo dipendenti dalla sensazione del soggetto affinché possano essere utilizzati nel punteggio di lettura. Anche il diametro della reazione positiva non può essere utilizzato come criterio morfologico, sia per la realizzazione artigianale del test, sia per la quantità di allergene immesso nella camera di occlusione prima dell'installazione dei test, essendo una manovra operatore-dipendente. Le reazioni allergiche positive sono caratterizzate dalla presenza di eritema, edema, vescicole e/o bolle, e spesso il semplice uso della vista non è sufficiente per apprezzare l'edema, è anche necessario usare la palpazione [27].

Il punteggio finale che viene annotato ad ogni lettura rappresenta la sintesi dell'analisi delle lesioni di base che vengono osservate sulla cute del paziente. Esiste una valutazione quali-quantitativa delle reazioni allergiche secondo SIDAPA che raccomanda un sistema di punteggio standardizzato [15].

(foto)

+/-	Debole eritema*
+	Eritema uniforme con edema, eventualmente papule o accenno a vescicolazione
++	Eritema, edema, papule e vescicole evidenti che possono debordare dall'area di applicazione
+++	Eritema, edema, papule e vescicole molto evidenti, talvolta confluenti in bolle
* +/-: Reazione dubbia, da rivalutare a distanza di tempo.	

Le reazioni allergiche e le reazioni irritanti, generalmente registrate come 'IR', potrebbero essere difficili da distinguere, anche se tendenzialmente le reazioni allergiche tendono a causare più prurito rispetto alle reazioni irritanti. Le reazioni irritanti sono caratterizzate da edema assente o minimo, oppure eritema e rugosità superficiale fine a 'carta velina', oppure da papule follicolari associate ad eritema chiaro o talvolta sono caratterizzate dalla presenza di petecchie, e guariscono rapidamente; le reazioni allergiche, oltre ad avere le caratteristiche morfologiche citate in figura, tendono a diffondersi e a scomparire più lentamente. Generalmente, nella pratica clinica, i criteri morfologici hanno un certo valore nel momento in cui vengono utilizzati per distinguere le reazioni allergiche da quelle irritanti quando la reazione al patch test è molto forte, ma purtroppo non hanno valore quando il medico si trova di fronte ad una reazione relativamente debole, ossia quando bisogna distinguere tra un patch test irritante debole da un patch test allergico debole [19].

Esistono altri casi in cui una reazione al patch test viene valutata come ‘reazione dubbia’ (+/-), il che significa che la morfologia non è chiaramente ‘irritante’ o ‘allergica’: ciò implica che potrebbero essere necessarie ulteriori indagini. In questi casi è possibile che la concentrazione dell’allergene utilizzato possa essere troppo bassa e, se venisse aumentata, potrebbe svilupparsi una reazione positiva al patch test [23]. Un esempio adeguato è rappresentato dalla formaldeide: quando questa viene testata solo all’1% anziché al 2% acquoso, si perdono delle reazioni positive che si sono dimostrate clinicamente rilevanti mediante test d’uso con creme contenenti formaldeide [29]. Inoltre, in caso di reazioni dubbie, dev’essere sempre considerato che è possibile avere reazioni falso-negative: qualora ci fosse questo sospetto, il test dovrebbe essere ripetuto.

2.8 La rilevanza clinica

La diagnosi di dermatite allergica da contatto comporta un processo con due fasi principali: la dimostrazione dell'allergia da contatto e la valutazione della rilevanza clinica [23]. Valutare la rilevanza di una reazione positiva al patch test è sicuramente la parte più complessa e intricata della procedura di diagnosi, poiché entrano in gioco diversi fattori confondenti [25]: il clinico ha il compito di assegnare il ruolo corretto sia a fattori endogeni (ad esempio atopia, psoriasi) ma anche a fattori esogeni (distinguere tra agenti irritanti e allergeni da contatto). È impossibile generare delle regole assolute per determinare la rilevanza clinica, poiché essa dipende da un insieme di conoscenze ed esperienze che rientrano nel contesto del giudizio clinico [19]. La rilevanza clinica è definita come un'esistente esposizione all'agente sensibilizzante e la presenza di dermatite, che deve essere comunque spiegabile in relazione all'esposizione alla sostanza. Un'anamnesi accurata e un attento esame clinico dell'intera cute possono essere estremamente utili nel rivelare indizi per quanto riguarda la rilevanza clinica; spesso questa viene assegnata in maniera preliminare e poi successivamente confermata al momento della lettura finale del patch test, altre volte, invece, la rilevanza viene assegnata in maniera retrospettiva, in una visita successiva di follow-up, quando la dermatite è scomparsa, o si è attenuata, dopo che sono state introdotte delle misure di prevenzione [12].

Si ritiene 'rilevante' una reazione positiva al patch test se l'allergene viene rintracciato e, sulla base dello stile di vita dei pazienti e della presenza di un presunto allergene nei materiali che vengono a contatto con la pelle, sia per lavoro che per attività ricreative nel tempo libero, sulla base del modello di distribuzione delle lesioni cutanee e sulla base della guarigione della dermatite per evitamento, attualmente si usa un sistema di punteggio dove 1= rilevanza certa/probabile e 2= rilevanza possibile/dubbia.

La rilevanza, inoltre, viene definita 'attuale' o 'presente' se il patch test positivo spiega la dermatite presente del paziente, mentre la rilevanza viene definita 'passata' quando il patch test positivo spiega una malattia clinica passata, non necessariamente correlata ai sintomi attuali, a causa di una precedente esposizione a quel particolare allergene a cui però il paziente non è più esposto. La rilevanza passata di solito si basa principalmente sulla storia del paziente. Nonostante ciò, in alcuni pazienti può verificarsi un contatto ricorrente ma discontinuo con un allergene tale per cui diventa difficile discriminare tra rilevanza attuale e passata [28]. In tutti gli altri casi la positività viene considerata come 'non rilevante' o 'rilevanza sconosciuta', in quanto vi sono diversi motivi per cui non si ha avuto la possibilità di identificare la rilevanza: la mancanza di conoscenza da parte del clinico, l'impossibilità di rintracciare alcune fonti della sostanza interessata, situazioni dove il

paziente non ha fornito informazioni sufficienti, anche, forse, per l'impossibilità del clinico di porre le domande adeguate, situazioni dove la sostanza è diffusa nell'ambiente generale e quindi il significato del contatto non può essere chiarito dalla storia, oppure condizioni dove il paziente effettivamente non ha mai sviluppato dermatiti causate dalle sostanze in questione, in quanto il paziente non è mai stato esposto a quantità sufficienti dell'allergene dopo la sensibilizzazione [23].

SODIO METABISOLFITO

3.1 Cos'è e la sua formula molecolare e di struttura

Il sodio metabisolfito, conosciuto anche come pirosolfito di sodio, è un sale di sodio dell'acido metabisolforoso, con formula chimica $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

Il sodio metabisolfito si presenta con formula molecolare $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, mentre la sua formula di struttura viene riportata nella figura 1 [30].

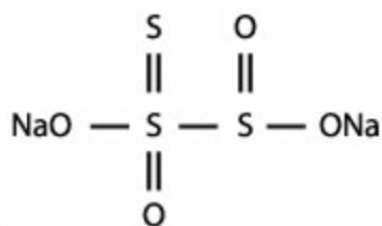


Figura 1. Formula di struttura del sodio metabisolfito.

Si tratta di una sostanza chimica nociva ed irritante, e a temperatura ambiente si presenta come una polvere, è incolore e lievemente percepibile all'olfatto. A contatto con acidi libera gas tossici [31].

3.2 CAS number

Il numero CAS è una designazione numerica che viene assegnata ad un composto chimico per identificarlo in maniera univoca. Questi identificativi vengono assegnati dalla Chemical Abstract Service (CAS), un dipartimento dell'American Chemical Society.

Il numero CAS è costituito da tre sequenze di numeri che vengono separati da trattini. Il primo gruppo è costituito da un numero variabile di cifre, fino a sei cifre. Il secondo gruppo è costituito da due cifre, mentre il terzo ed ultimo gruppo è costituito da una singola cifra, che viene utilizzato come codice di controllo. Se in natura sono presenti più isomeri dello stesso composto chimico allora a ciascuno di questi verrà assegnato il proprio CAS number.

Il CAS number del sodio metabisolfito è 7681-57-4. Il numero CAS deve essere riportato sull'etichetta di ciascuna sostanza chimica.

Il numero CAS è uno dei metodi più popolari per la ricerca di sostanze: con l'uso di questa designazione numerica è possibile trovare il nome, la struttura o formula molecolare della sostanza [32].

3.3 Dove si trova, i suoi usi

I metabisolfiti sono dei prodotti chimici che come principale caratteristica, se disciolti in acqua, determinano il rilascio di uno ione riconducibile alla molecola dell'anidride solforosa, che possiede proprietà antiossidanti, antibatteriche e proprietà conservanti, quindi, viste le loro caratteristiche principali, i metabisolfiti vengono impiegati in diversi settori come conservanti e/o antiossidanti [33].

Nell'industria alimentare il vantaggio principale dell'utilizzo dei solfiti come additivi alimentari riguarda le loro proprietà antimicrobiche e antiossidanti, che impediscono a funghi e batteri di crescere in una grande varietà di alimenti [34]; nella fattispecie il sodio metabisolfito è un additivo alimentare sintetico che viene comunemente utilizzato, per esempio, nella frutta e in particolare nei succhi di frutta, per evitare la colorazione marroncina dovuta all'ossidazione della frutta stessa, oppure nelle conserve come marmellate, confetture e sciroppi, ma anche per la conservazione del pesce come il baccalà o alcuni tipi di crostacei. Di seguito si riporta una tabella [35] contenente un elenco dei principali alimenti che contengono sodio metabisolfito.

Verdura congelata	Alcuni tipi di salsiccia	Alcuni tipi di crostacei e cefalopodi
Patate congelate	Amidi e fecole	Concentrati di frutta
Prodotti ortofrutticoli essiccati	Frutta e verdura trattata (in scatola, sott'olio, sott'aceto, in salamoia)	Frutta candita, cristallizzata o glassata
Bevande alcoliche (birre e vino)	Bevande analcoliche (succhi di frutta)	Snack a base di cereali e patate
Zuccheri e sciroppi	Condimenti vari (es. aceto)	Frutta secca

Sulla confezione degli alimenti il sodio metabisolfito viene indicato con il nome stesso oppure con la sigla E223, e la dicitura 'contiene solfiti' è obbligatoria quando la concentrazione dello ione solfito supera i 10 mg/kg o litro di prodotto finito.

Il sodio metabisolfito viene anche usato nel trattamento delle acque, dove il suo utilizzo consente di migliorare la produzione di acqua potabile [36] e viene anche impiegato, come prodotto in polvere, per eliminare l'eccesso di cloro nell'acqua delle piscine. È, inoltre, un sale inorganico utilizzato come agente disinfettante, conservante e antiossidante nei prodotti cosmetici e per la cura personale, come

tinte e decoloranti per capelli, schiarenti per la pelle, lozioni autoabbronzanti, creme anti-tensione, creme idratanti, detergenti per il viso, lacche per capelli, profumi, fard, illuminanti [37][35].

Si tratta di un solfito utilizzato di frequente come eccipiente e antiossidante nel settore farmaceutico per aumentare la stabilità e la potenza dei principi attivi [34] in alcuni farmaci somministrati per via orale, in soluzioni oftalmiche e nasali, nei farmaci topici, come creme all'idrocortisone [38], creme antimicotiche, creme emorroidarie e farmaci parenterali, ad esempio è impiegato come additivo per inibire l'ossidazione dell'adrenalina nella soluzione di lidocaina [39]. Esso presenta, inoltre, una vasta gamma di altri usi commerciali, come nell'industria chimica, della gomma, fotografica e come agente sbiancante per cellulosa e tessuti [40].

LO STUDIO

4.1 Premesse dello studio

Nella letteratura sono stati evidenziati alcuni casi pubblicati di dermatite allergica da contatto a sodio metabisolfito con rilevanza clinica. Nel 2017-2018 il North American Contact Dermatitis Group ha preso in considerazione 4885 pazienti testati consecutivamente con patch test con sodio metabisolfito, analizzando la forza della reazione, la rilevanza clinica e le fonti. Secondo questo studio 132 pazienti (2.7%) hanno avuto una reazione positiva e, fatto un confronto con i pazienti negativi per sodio metabisolfito, i pazienti positivi erano principalmente maschi (odds ratio 1.95 [95% confidence interval 1.30-2.94]. I siti anatomici frequenti di localizzazione primaria della dermatite erano volto (28.8%), mani (20.5%) e distribuzione generalizzata (13.6%), le reazioni erano più frequentemente + (50.4%) o ++ (34.1%), e il 65.2% era considerato attualmente rilevante. Nel 15.2% dei casi è stata definitivamente confermata la fonte, soprattutto nei prodotti di cura personale (18.9%), in particolare tinta per capelli, e farmaci/bevande alcoliche (9.1%). Solo il 2.3% delle reazioni positive erano correlate ad anamnesi occupazionale [41].

Nonostante la percentuale di rilevanza attuale tra i pazienti positivi (+/++/+++) comprenda più della metà dei pazienti presi in esame, vengono comunque evidenziati diversi casi di allergia da contatto senza apparente rilevanza clinica in pazienti consecutivi sottoposti a patch test. Sulla base di ciò, il consiglio è quello di eseguire un'anamnesi dettagliata nei pazienti con reazioni positive altrimenti inspiegabili al sodio metabisolfito [35].

4.2 Razionale dello studio

Sulla base del materiale raccolto in letteratura il nostro obiettivo è quello di verificare con quale frequenza il sodio metabisolfito risulta positivo nella nostra casistica di pazienti consecutivi sottoposti a patch test e ricercare la rilevanza.

4.3 Materiali e metodi

Dal 1° gennaio del 2020 fino al 17 aprile del 2023, per un totale di 40 mesi, sono stati consecutivamente testati 1226 pazienti a Genova, con serie di patch test di base includendo il sodio metabisolfito (1% in vaselina). Il patch test è stato eseguito secondo i criteri prestabiliti secondo SIDAPA, ovvero con 2 giorni di occlusione e letture dei patch test a 48h e a 72h, utilizzando un punteggio da + a ++++. Le camere per patch test Van der Bend® (Van der Bend®, Brielle, Paesi Bassi) sono state applicate sul dorso dei pazienti con Micropore TM (3M Health Care®, Borken, Germania) e fissate con Eurofix® (Eurofix®, Belpasso, Italia) come nastro adesivo. La rilevanza delle reazioni positive è stata determinata dal medico alla lettura a 72 h. Il consenso scritto per il patch test è stato ottenuto da tutti i pazienti.

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo per raccogliere i dati e abbiamo considerato diversi fattori come l'età, il sesso, storia di atopia familiare e personale, storia di rinite allergica e asma allergica, aspetto clinico che ha motivato il test, sede prevalente del problema che ha motivato il test e fattori scatenanti sospetti per tutti i pazienti testati consecutivamente e per i pazienti che sono risultati sensibilizzati al sodio metabisolfito.

Alla luce delle nuove indagini sono stati chiamati tutti i pazienti risultati precedentemente positivi (+/++/++++) a sodio metabisolfito alla lettura a 48h e 72h, sono stati interrogati e rivalutati all'esame obiettivo ed è stata ridefinita la rilevanza (*follow-up T1*) e, successivamente, i pazienti rivalutati con rilevanza attuale certa/probabile e attuale possibile/dubbia sono stati nuovamente visitati dopo un mese dalla sospensione dell'esposizione a possibili alimenti e altri materiali con presenza di sodio metabisolfito (*follow-up T2*). In particolare i pazienti con manifestazioni alle mani sono stati istruiti nell'evitare l'utilizzo di guanti in gomma, lattice e nitrile ed evitare il rimaneggiamento di una serie di alimenti probabilmente contenenti sodio metabisolfito (*vedi 4.3*); ai pazienti con manifestazioni ai piedi è stato consigliato di evitare l'utilizzo di scarpe in gomma; i pazienti con forma eczematosa diffusa sono stati istruiti nell'eliminare dalla loro dieta alimenti selezionati contenenti sodio metabisolfito (*vedi 4.3*) ed eliminare prodotti cosmetici e/o detergenti o evitare l'esposizione alla lidocaina; ai pazienti con manifestazioni al volto è stato consigliato di evitare l'utilizzo di prodotti cosmetici, detergenti o tinte per capelli con possibile formulazione contenente l'allergene incriminato.

4.4 Risultati

PREVALENZA DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Tabella 1. Distribuzione nei sessi.

Sesso	N (casi)	% (casi)
F	895	73.00%
M	331	27.00%

Tabella 2. Distribuzione nelle età.

Media	49.06
Deviazione standard	19.22
Min	7.08
Max	92.44
1° quartile	31.75
Mediana	50.5
3° quartile	64.58

Considerati 1226 pazienti consecutivamente testati con serie standard di patch test, 895 (73.00%) erano femmine e 331 (27.00%) erano maschi (Tabella 1), con un'età media di 49 anni (deviazione standard = 19.22) (Tabella 2).

Tabella 3. Storia di atopia familiare.

Atopia familiare	N (casi)	% (casi)
No	916	74.71%
Si in passato	306	24.96%
Si in atto	4	0.33%

Tabella 4. Rinite allergica.

Rinite allergica	N (casi)	% (casi)
No	774	63.13%
Si in passato	118	9.62%
Si in atto	334	27.24%

Tabella 5. Asma allergico.

Asma allergico	N (casi)	% (casi)
No	1015	82.79%
Si in passato	104	8.48%
Si in atto	107	8.73%

Tabella 6. Dermatite atopica.

Dermatite atopica	N (casi)	% (casi)
No	997	81.32%
Si in passato	104	8.48%
Si in atto	125	10.20%

Tabella 7. Aspetto clinico prevalente del problema che ha motivato il test.

Aspetto clinico	N (casi)	% (casi)
Forma eczematosa	497	40.54%
Eritemato-desquamativo	126	10.28%
Orticarioide	104	8.48%
Altra forma cutanea-mucosa	68	5.55%
Eritemato-edemato- microvescicolare	56	4.57%
Prurito sine materia	56	4.57%
Xerotico-ragadiforme	48	3.92%
Disidrosiforme	38	3.10%
Eritemato-squamo-crostoso	27	2.20%
Sintomi/segni extra-cutanei	25	2.04%
Prurigo-like	23	1.88%
Eritemato-vescicolo-boloso	22	1.79%
Psoriasiforme	22	1.79%
Sospetta intolleranza alimenti	16	1.31%

Pre-intervento chirurgico	16	1.31%
Rosaceiforme	15	1.22%
Pustoloso	15	1.22%
Lichenificato	14	1.14%
Nessuna manifestazione	11	0.89%
Lichenoide	8	0.65%
Mucosite	8	0.65%
Ipercheratosico	5	0.41%
Polimorfo-like	3	0.24%
Pre-tatuaggio	2	0.16%
Reazioni da farmaci (no cute)	1	0.08%

Tabella 8. Sedi prevalenti del problema che ha motivato il test (è possibile avere fino a tre localizzazioni diverse per ciascun paziente).

Sede	N (casi)	% (casi)
Mani	510	41.59%
Testa	458	37.35%
Tronco	342	27.89%
Arti superiori	304	24.79%
Arti inferiori	198	16.15%
Diffuso	116	9.46%
Collo	86	7.01%
Piedi	86	7.01%

Tabella 9. Fattori scatenanti sospetti del problema che ha motivato il test.

Trigger	N (casi)	% (casi)
Cosmetici (vari)	203	16.55%
Farmaci topici	64	5.22%
Metalli (monili)	60	4.89%
Guanti (vari materiali)	55	4.48%
Disinfettanti, biocidi	54	4.40%
Abbigliamento (tessuti)	48	3.91%

Wetwork	48	3.91%
Alimenti	43	3.50%
Tinture e prodotti capelli	42	3.42%
Prodotti pulizia casa	39	3.18%
Altro	39	3.18%
Abbigliamento (scarpe)	29	2.36%
Profumi e essenze	23	1.87%
Materiali edili	17	1.38%
Sostanze chimiche varie	17	1.38%
Farmaci sistemici	15	1.22%
Piante	14	1.14%
Metalli impianti	11	0.89%
Prodotti per unghie	11	0.89%
Protesi (denti)	10	0.81%
Schermi solari	9	0.73%
Protesi (ortopediche)	6	0.48%
Cura bimbi piccoli	3	0.24%
Topici erboristici	2	0.16%
Tatuaggi	1	0.08%

All'esame obiettivo le manifestazioni cutanee più frequentemente osservate sono state 497 (40.54%) forme eczematose, 126 (10.28%) forme eritemato-desquamative, 104 (8.48%) forme orticarioidi e 68 (5.55%) altre forme cutaneo-mucose (*Tabella 7*). Le manifestazioni cutanee sono state osservate prevalentemente alle mani in 510 (41.59%) casi, alla testa in 458 (37.35%) casi, al tronco in 342 (27.89%) casi e agli arti superiori in 304 (24.79%) casi (*Tabella 8*). I maggiori fattori scatenanti potenzialmente identificati sono stati i cosmetici in 203 (16.55%) casi, i farmaci topici in 64 (5.22%) casi, i metalli (monili) in 60 (4.89%) casi e i guanti in 55 (4.48%) casi *Tabella 9*).

Tabella 10. Vengono indicate le caratteristiche dei pazienti testati consecutivamente con serie standard di patch test secondo il *MOAHLFA index*.

Fattore	N (casi)	% (casi)
Male	331	27.00%
Occupational	21	1.71%
Atopic dermatitis	229	18.68%
Hand dermatitis	356	29.04%
Leg dermatitis	259	21.13%
Face dermatitis	253	20.64%
Age >40 years	807	65.82%

PREVALENZA DEI PAZIENTI SENSIBILIZZATI A SODIO METABISOLFITO (T0)

Tabella 1. Distribuzione nei sessi dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Sesso	N (casi)	% (casi)
F	33	61.11%
M	21	38.88%

Tabella 2. Distribuzione nelle età dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Media	57.05
Deviazione standard	15.16
Min	26.58
Max	83.91
1° quartile	46.91
Mediana	57.91
3° quartile	69.12

Dei 54 pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito, 33 (61.11%) erano femmine e 21 (38.88%) erano maschi (Tabella1), con un'età media di 57 anni (deviazione standard = 15.16) (Tabella2).

Tabella 3. Storia di atopìa familiare dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Atopia familiare	N (casi)	% (casi)
No	45	83.33%
Si in passato	9	16.67%
Si in atto	0	0.00%

Tabella 4. Rinite allergica dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Rinite allergica	N (casi)	% (casi)
No	39	72.22%
Si in passato	6	11.11%
Si in atto	9	16.67%

Tabella 5. Asma allergico dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Asma allergico	N (casi)	% (casi)
No	47	87.04%
Si in passato	3	5.56%
Si in atto	4	7.41%

Tabella 6. Dermatite atopica dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Dermatite atopica	N (casi)	% (casi)
No	47	87.04%
Si in passato	3	5.56%
Si in atto	4	7.41%

Tabella 7. Aspetto clinico prevalente del problema che ha motivato il test dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Aspetto clinico	N (casi)	% (casi)
Forma eczematosa	18	33.33%
Eritemato-desquamativo	9	16.66%
Xerotico-ragadiforme	3	5.55%
Altra forma cutanea-mucosa	3	5.55%
Prurigo-like	3	5.55%
Prurito sine materia	3	5.55%
Disidrosiforme	2	3.70%
Orticarioide	2	3.70%
Sintomi/segni extra-cutanei	2	3.70%
Eritemato-edemato- microvescicolare	1	1.85%
Eritemato-squamo-crostoso	1	1.85%
Eritemato-vescicolo-boloso	1	1.85%
Lichenificato	1	1.85%
Rosaceiforme	1	1.85%
Pustoloso	1	1.85%

Polimorfo-like	1	1.85%
Mucosite	1	1.85%
Pre-intervento chirurgico	1	1.85%

Tabella 8. Sede prevalente del problema che ha motivato il test dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito (è possibile avere fino a tre localizzazioni diverse per ciascun paziente).

Sede	N (casi)	% (casi)
Tronco	20	37.03%
Arti inferiori	18	33.33%
Mani	14	25.92%
Testa	12	22.22%
Arti superiori	12	22.22%
Piedi	5	9.25%
Diffuso	5	9.25%
Collo	4	7.40%

Tabella 9. Fattori scatenanti sospetti del problema che ha motivato il test dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Trigger	N (casi)	% (casi)
Cosmetici (vari)	5	9.25%
Disinfettanti, biocidi	4	7.40%
Wetwork	4	7.40%
Farmaci topici	3	5.55%
Metalli (monili)	3	5.55%
Guanti (vari materiali)	3	5.55%
Abbigliamento (tessuti)	2	3.70%
Tinture e prodotti capelli	2	3.70%
Altro	2	3.70%

Abbigliamento (scarpe)	1	1.85%
Metalli impianti	1	1.85%
Materiali edili	1	1.85%

All'esame obiettivo le manifestazioni cutanee più frequentemente osservate sono state 18 (33.33%) forme eczematose, 9 (16.66%) forme eritemato-desquamative, 3 (5.55%) forme xerotico-ragadiformi e 3 (5.55%) altre forme cutaneo-mucose (*Tabella 7*). Le manifestazioni cutanee sono state osservate prevalentemente al tronco in 20 (37.03%) casi, agli arti inferiori in 18 (33.33%) casi, alle mani in 14 (25.92%) casi e alla testa in 12 (22.22%) casi (*Tabella 8*). I maggiori fattori scatenanti potenzialmente identificati sono stati i cosmetici in 5 (9.25%) casi, i disinfettanti e/o biocidi in 4 (7.40%) casi, i farmaci topici, i guanti e i metalli (monili) in 3 (5.55%) casi (*Tabella 9*).

Tabella 10. Vengono indicate le caratteristiche dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito secondo il *MOAHLFA index* confrontate con le caratteristiche dei pazienti non sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Fattore	Sensibilizzati a sodio metabisolfito N (%) su 54 totali	Controlli(non sensibilizzati a sodio metabisolfito) N (%) su 1172 totali	Odds Ratio (%95 IC) p=
Male	21 (38.89%)	310 (26.45%)	1,76 (1,0084-3,1050) p= 0.044*
Occupational	2 (3.70%)	19 (1.62%)	2,33 (0,5296-10,2871) p= 0.248
Atopic dermatitis	7 (12.96%)	222 (18.94%)	0,63 (0,2843-1,4290) p= 0.270
Hand dermatitis	11 (20.37%)	345 (29.44%)	0,61 (0,3125-1,2032) p= 0.151
Leg dermatitis	20 (37.04%)	239 (20.39%)	2,29 (1,2982-4,0618) p= 0.001*
Face dermatitis	7 (12.96%)	246 (20.99%)	0,56 (0,2503-1,2557) p= 0.154
Age >40 years	44 (81.48%)	763 (65.10%)	2,35 (1,1747-4,7357) p= 0.013*

Tabella 11. Rilevanza dei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito.

Outcome	+?	+	++	+++	Totale
Attuale certa/probabile	0	0	0	0	0
Attuale possibile/dubbia	1	6	2	2	11
Passata	0	6	2	0	8
Non rilevante	11	12	12	0	35
Totale	12	24	16	2	54

Nei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito è stata considerata una rilevanza attuale certa/probabile in 0 (0.00%) pazienti, attuale possibile/dubbia in 11 (20.37%) pazienti, in 8 (14.81%) pazienti la rilevanza è stata considerata passata e in 35 (64,81%) pazienti non è stata riscontrata alcuna rilevanza.

FOLLOW-UP T1

Consideriamo i 42 pazienti che sono risultati positivi (+/+/+/+) a sodio metabisolfito e che sono stati richiamati per l'intervista e la rivalutazione.

Tabella 1. Aspetto clinico al momento della rivalutazione (T1) dei pazienti risultati positivi (+/+/+/+) a sodio metabisolfito.

Aspetto clinico	N (casi)	% (casi)
Forma eczematosa	12	28.57%
Risolto	9	21.42%
Xerotico-ragadiforme	5	11.90%
Persi nel follow-up	5	11.90%
Eritemato-desquamativo	3	7.14%
Prurito sine materia	3	7.14%
Orticarioide	2	4.76%
Eritemato-edemato- vescicolare	1	2.38%
Mucosite	1	2.38%
Prurigo-like	1	2.38%
Totale	42	

Tabella 2. Sede prevalente del problema al momento della rivalutazione (T1) dei pazienti positivi (+/+/+/+) a sodio metabisolfito.

Sede prevalente	N (casi)	% (casi)
No lesioni	9	21.42%
Mani	8	19.04%
Testa	5	11.90%
Tronco	5	11.90%
Diffuso	5	11.90%
Persi nel follow-up	5	11.90%
Arti superiori	2	4.76%
Arti inferiori	2	4.76%
Piedi	1	2.38%

Collo	0	0.00%
--------------	---	-------

Tabella 3. Rilevanza al momento della rivalutazione (T1) dei pazienti positivi (+/+/+/+) a sodio metabisolfito.

Rilevanza	N (casi)	% (casi)
Attuale certa/probabile	0	0.00%
Attuale possibile/dubbia	23	54.76%
Non rilevante	14	33.33%
Persi nel follow-up	5	11.90%

Nella rivalutazione dei pazienti positivi (+/+/+/+) a sodio metabisolfito, all'esame obiettivo le manifestazioni cutanee più frequentemente osservate sono state 12 (28.57%) forme eczematose, 5 (11.90%) forme xerotico-ragadiformi, 3 (7.14%) forme eritemato-desquamative, mentre in 9 (21.42%) casi è stata osservata una risoluzione delle lesioni. Le manifestazioni cutanee sono state osservate prevalentemente alle mani in 8 (19.04%) casi, alla testa in 5 (11.90%) casi, al tronco in 5 (11.90%) casi e lesioni diffuse in 5 (11.90%) casi. La rilevanza al follow-up T1 nei pazienti positivi (+/+/+/+) al sodio metabisolfito è stata considerata attuale possibile/dubbia in 23 (54.76%) dei casi mentre è stata considerata non rilevante in 14 (33.33%) dei casi. 5 (11.90%) pazienti non sono stati rivalutati poiché persi nel follow-up.

FOLLOW-UP T2

Al follow-up T2 sono stati esclusi i pazienti definiti come non rilevanti (14 su 42) al follow-up T1 e sono stati esclusi anche i pazienti persi al follow-up T1 (5 su 42).

Tabella 1.

Esito	Attuale certa/probabile	Attuale possibile/dubbia
Risolto	0 (0.00%)	5 (21.73%)
Migliorato	0 (0.00%)	9 (39.13%)
Non migliorato	0 (0.00%)	9 (39.13%)

Tabella 2.

Esito	Correlato a sodio metabisolfito	Non correlato a sodio metabisolfito	Totale
Risolto	4	1	5
Migliorato	8	1	9
Non migliorato	3	6	9

4.5 Discussione

Il nostro studio ha evidenziato che la prevalenza di sensibilizzazione e positività (+/+/+/+) al sodio metabisolfito è concorde con ciò che viene riportato in letteratura [42]. Abbiamo preso in considerazione 1226 pazienti testati consecutivamente con serie standard di patch test contenenti sodio metabisolfito e secondo questo studio 54 (4.40%) pazienti sono risultati sensibilizzati a sodio metabisolfito e, di questi 54, 42 (3.42%) pazienti hanno avuto una reazione positiva (+/+/+/+). Facendo un confronto tra i pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito e i pazienti negativi per sodio metabisolfito, i pazienti sensibilizzati erano principalmente maschi ($p=0.044$), con età superiore ai 40 anni ($p=0.013$) e con una localizzazione significativa agli arti inferiori ($p=0.001$). I siti anatomici frequenti di localizzazione delle manifestazioni cutanee nei pazienti sensibilizzati a sodio metabisolfito erano tronco (37.03%), arti inferiori (33.33%) e mani (25.92%) e, tra le reazioni, il 23.80% dei positivi (+/+/+/+) (10 pazienti su 42 positivi) era considerato con rilevanza attuale possibile/dubbia.

Nell'ultimo periodo sta crescendo sempre più l'interesse sulla rilevanza delle allergie da contatto al sodio metabisolfito. Visto l'elevato numero di pazienti in cui non è stato possibile riscontrare la rilevanza della sensibilizzazione a sodio metabisolfito alla prima visita (T_0), abbiamo eseguito ricerche più approfondite sull'allergene, abbiamo ricontattato i pazienti con marcata positività (+/+/+/+), eseguito un'anamnesi più accurata e rivalutato il quadro clinico (*follow-up T1*) e, a seconda di dove erano le lesioni, abbiamo dato indicazioni diverse riguardo l'evitamento dell'allergene incriminato (*vedi 'Materiali e metodi'*). Infine, abbiamo sottoposto a follow-up (*follow-up T2*) i pazienti a distanza di 1 mese dalla rivalutazione.

Nel nostro studio 37 (88.09%) pazienti su 42 hanno risposto alla nostra intervista, mentre 5 (11.90%) sono stati persi al follow-up (T_1). Alla luce delle nuove indagini condotte sul sodio metabisolfito la rilevanza è stata ridefinita come attuale possibile/dubbia in 23 (54.76%) casi ed è stata considerata non rilevante in 14 (37.83%) casi. A tutti i 23 pazienti in cui la rilevanza è stata considerata attuale sono stati forniti consigli nell'eliminazione di alimenti e/o materiali contenenti sodio metabisolfito. A distanza di 1 mese (*follow-up T2*), 4 (17.39%) pazienti hanno riportato una remissione completa e 8 (34.78%) un miglioramento significativo nella loro dermatite in seguito all'evitamento del contatto al sodio metabisolfito. In 9 (39.13%) pazienti la dermatite era invariata o peggiorata: tre di loro non hanno evitato il contatto con la sostanza incriminata, due per motivi professionali e l'altro principalmente per inosservanza o scarsa comprensione delle istruzioni ricevute. In 6 pazienti su 9 il quadro clinico è rimasto effettivamente immutato nonostante l'attenta eliminazione dell'allergene sospetto, e quindi la diagnosi di allergia da contatto causata da questa sostanza è stata rivalutata come

errata/improbabile, nello specifico a 2 pazienti è stata fatta diagnosi di atopia, a due di prurito escoriato, a uno di dermatite irritativa da contatto, a e a uno di orticaria. Calcolando il rapporto tra i pazienti guariti/migliorati e i pazienti che sono stati sottoposti al follow-up (*follow-up T1*), il 60.86% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento/guarigione della sua condizione clinica. Di questi pazienti guariti/migliorati 12 sono effettivamente correlati all'esposizione a sodio metabisolfito, con una percentuale di guarigione/miglioramento del 52.17%. La maggior parte dei pazienti, inclusi anche quelli non migliorati, considerava utile l'intervista e la rivalutazione con istruzione adeguate fornite dal medico, e apprezzava il colloquio come un aspetto positivo aggiuntivo della cura.

Un importante limite dello studio è rappresentato dal follow-up breve: il limite temporale non ci ha fornito la possibilità di chiamare e visitare nuovamente i pazienti per reinserire gli alimenti e/o i materiali contenenti il sodio metabisolfito, e quindi verificare in quali casi la rilevanza potesse essere, di fatto, considerata come attuale certa/probabile. Questo limite rappresenta un importante spunto per ricerche future nell'ambito della rilevanza sulla dermatite allergica da contatto a sodio metabisolfito.

In letteratura si evidenzia che i guanti di gomma, sulla base di un test sperimentale a campione, sono stati identificati come una probabile fonte di solfiti [43]. Sebbene sia necessaria ancora una conferma chimico-analitica per l'identificazione del sodio metabisolfito nei guanti in nitrile, in lattice e in gomma, ci sono diverse segnalazioni nella nostra casistica di pazienti con dermatite allergica da contatto alle mani che fanno un uso abituale di guanti. Diversi pazienti che sono stati visitati e adeguatamente istruiti nell'evitare l'uso dei guanti hanno mostrato una risoluzione o un miglioramento del quadro clinico con l'evitamento dell'utilizzo dei guanti in nitrile, in lattice o in gomma.

Allo stesso modo in letteratura è stato descritto qualche caso di dermatite sistemica da contatto causata dall'esposizione a sodio metabisolfito [40]. È importante sottolineare che la dermatite sistemica da contatto (SCD) è definita come una reazione cutanea che è una manifestazione diretta dell'esposizione sistemica a un noto allergene in un individuo sensibilizzato, e questa reazione è completamente diversa, sia nella fisiopatologia che nelle manifestazioni cliniche, alle allergie alimentari di tipo I, IgE mediate. Nella nostra casistica di pazienti ci sono state diverse evidenze di forme eczematose diffuse sistemiche in seguito all'ingestione di alimenti contenenti sodio metabisolfito (*vedi Capitolo 4*). Un esempio eclatante è rappresentato da un paziente di sesso maschile con prurito generalizzato e forma eczematosa ricorrente soprattutto a livello degli arti superiori: dopo aver eseguito un'anamnesi accurata e dopo averlo istruito nell'evitare determinati prodotti alimentari contenenti sodio metabisolfito, è stato rivalutato dopo un mese e si presentava con una completa risoluzione del quadro clinico. Questo risultato suggerisce che, in alcuni individui con ipersensibilità

di tipo IV ai solfiti, un determinato apporto di sodio metabisolfito nella dieta potrebbe essere sufficiente a causare una reazione allergica sistemica.

4.6 Conclusioni

Il sodio metabisolfito da solo può probabilmente indurre e provocare dermatiti allergiche da contatto. L'allergia da contatto a sodio metabisolfito, nel nostro studio, è stata associata a prodotti di consumo come cosmetici, materiali contenenti gomma, esposizione a lidocaina e soprattutto alimenti e guanti in nitrile, lattice e gomma, e il sodio metabisolfito dovrebbe essere considerato un potenziale allergene sospetto soprattutto tra i pazienti con sospetta dermatite alle mani e dermatite sistemica generalizzata.

Allo stesso modo, tuttavia, molti pazienti nella nostra casistica di soggetti testati consecutivamente con serie standard di patch test risultano sensibilizzati al sodio metabisolfito, anche con positività importante (+/++/+++), senza di fatto avere la possibilità di poter identificare la fonte di sensibilizzazione, nonostante l'accurata anamnesi e rivalutazione del paziente, o comunque senza che effettivamente il quadro clinico possa essere correlato a suddetta sensibilizzazione al sodio metabisolfito.

Possiamo concludere quindi che, nonostante i risultati dello studio siano notevoli, proprio perché il sodio metabisolfito viene incluso nelle serie standard di patch test, c'è un numero considerevole di pazienti sensibilizzati a questo conservante di cui non si riesce a identificare la fonte di sensibilizzazione. L'effettiva rilevanza di questa sensibilizzazione deve essere ancora chiarita.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Brites, Gonçalo Sousa et al. "Allergic Contact Dermatitis: From Pathophysiology to Development of New Preventive Strategies." *Pharmacological research* 162 (2020): 105282–. Web.
- [2] Schnuch A. and Carlsen B.C. *Genetics and Individual Predispositions in Contact Dermatitis, Sixth edition*
- [3] Angelini, G., D. Bonamonte, and Caterina Foti. *Clinical Contact Dermatitis : a Practical Approach*. Ed. G. (Gianni) Angelini, D. (Domenico) Bonamonte, and Caterina Foti. 1st ed. 2021. Cham, Switzerland: Springer, 2021. Web.
- [4] Jean-Hilaire Saurat, Dan Lipsker, Luc Thomas. 'Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse', Sesta Edizione.
- [5] Peiser, M et al. "Allergic Contact Dermatitis: Epidemiology, Molecular Mechanisms, in Vitro Methods and Regulatory Aspects Current Knowledge Assembled at an International Workshop at BfR, Germany." *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 69.5 (2012): 763–781. Web.
- [6] Wolff, Klaus; Allen Johnson, Richard; Saavedra, Arturo P.; Roh, Ellen K. 'Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology', Seventh Edition.
- [7] Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019 Oct;81(4):227-241. doi: 10.1111/cod.13327. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31140194.
- [8] Cherciu M, Zbranca A. Eczema de contact la nichel. Un semnal de alarmă în patologia actuală [Nickel contact dermatitis. A ring signal in actual pathology]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2004 Jul-Sep;108(3):497-502. Romanian. PMID: 15832962.
- [9] Pastor-Nieto MA, Alcántara-Nicolás F, Melgar-Molero V, Pérez-Mesonero R, Vergara-Sánchez A, Martín-Fuentes A, González-Muñoz P, de Eusebio-Murillo E. Preservatives in Personal Hygiene and Cosmetic Products, Topical Medications, and Household Cleaners in Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Oct;108(8):758-770. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2017.04.003. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673419.
- [10] Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, Johansen JD, Nixon RL, Dear K, Botto NC, Morot J, Goldminz AM. Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 27;7(1):38. doi: 10.1038/s41572-021-00271-4. PMID: 34045488.

- [11] Luz Fonacier, Irum Noor, Contact dermatitis and patch testing for the allergist, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 120, Issue 6, 2018, Pages 592-598, ISSN 1081-1206, <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.003>.
- [12] Kang, Sewon, and Sewon Kang. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9. ed. New York [etc: McGraw-Hill, 2019. Print.
- [13] Smoller, Bruce, and Nooshin Bagherani. *Atlas of Dermatology, Dermatopathology and Venereology: Inflammatory Dermatoses*. Ed. Bruce Smoller and Nooshin Bagherani. Cham, Switzerland: Springer, 2022. Print.
- [14] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster, *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th edition
- [15] <https://sidapa.it>
- [16] Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1029-40. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1139. PMID: 27185421.
- [17] <https://www.sidemast.org/blog/categorie/linee-guida>
- [18] Cohen DE, Heidary N. Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. *Dermatol Ther*. 2004;17(4):334-40. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04031.x. PMID: 15327479.
- [19] Cox, Neil H. "Fisher's Contact Dermatitis." *British journal of dermatology* (1951) 145.1 (2001): 190-. Print.
- [20] Nettis, Eustachio., and Gianni. Angelini. *Practical Guide to Patch Testing*. Ed. Eustachio. Nettis and Gianni. Angelini. 1st ed. 2020. Cham: Springer International Publishing, 2020. Web.
- [21] Erkes DA, Selvan SR. Hapten-induced contact hypersensitivity, autoimmune reactions, and tumor regression: plausibility of mediating antitumor immunity. *J Immunol Res*. 2014;2014:175265. doi: 10.1155/2014/175265. Epub 2014 May 15. PMID: 24949488; PMCID: PMC4052058.
- [22] Chiang A, Maibach HI. Towards a perfect vehicle(s) for diagnostic patch testing: an overview. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Mar;32(1):60-6. doi: 10.3109/15569527.2012.684418. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22667342.

- [23] Stingeni L, Bianchi L, Hansel K, Corazza M, Gallo R, Guarneri F, Patrino C, Rigano L, Romita P, Pigatto PD, Calzavara-Pinton P; "Skin Allergy" group of SIDeMaST and "SIDAPA" (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale). Italian Guidelines in Patch Testing - adapted from the European Society of Contact Dermatitis (ESCD). *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Jun;154(3):227-253. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06301-6. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30717577.
- [24] Tanglertsampan C, Maibach HI. The role of vehicles in diagnostic patch testing. A reappraisal. *Contact Dermatitis*. 1993 Oct;29(4):169-74. doi: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03531.x. PMID: 8281777.
- [25] Lachapelle, Jean-Marie., and Howard I. Maibach. *Patch Testing and Prick Testing A Practical Guide Official Publication of the ICDRG*. Ed. Jean-Marie. Lachapelle and Howard I. Maibach. 4th ed. 2020. Cham: Springer International Publishing, 2020. Web.
- [26] Uter, Wolfgang et al. "Patch Test Results with the European Baseline Series, 2019/20-Joint European Results of the ESSCA and the EBS Working Groups of the ESCD, and the GEIDAC." *Contact dermatitis* 87.4 (2022): 343–355. Web.
- [27] Vigan, M. "Patch test reading." *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 136.8-9 (2009): 606–609. Web.
- [28] Ale, Iris S, and Howard A Maibach. "Diagnostic Approach in Allergic and Irritant Contact Dermatitis." *Expert review of clinical immunology* 6.2 (2010): 291–310. Web.
- [29] Hauksson i, Pontén a, Gruvberger B, isaksson m, Bruze m. Clinically relevant contact allergy to formaldehyde may be missed by testing with formaldehyde 1·0%. *Br J dermatol* 2011;164:568–72.
- [30] www.alcachimica.it.
- [31] <https://dimi.unige.it/sites/dimi.unige.it/files/pagine/Sodio%20metabisolfito.pdf>
- [32] www.products.pcc.eu.it
- [33] Oliphant T, Mitra A, Wilkinson M. Contact allergy to sodium sulfite and its relationship to sodium metabisulfite. *Contact Dermatitis*. 2012 Mar;66(3):128-30. doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.02029. x. PMID: 22320666.

- [34] Ilie-Mihai RM, Ion BC, van Staden JKF. Sodium Metabisulfite in Food and Biological Samples: A Rapid and Ultra-Sensitive Electrochemical Detection Method. *Micromachines* (Basel). 2022 Oct 10;13(10):1707. doi: 10.3390/mi13101707. PMID: 36296060; PMCID: PMC9611616.
- [35] Madan V, Walker SL, Beck MH. Sodium metabisulfite allergy is common but is it relevant? *Contact Dermatitis*. 2007 Sep;57(3):173-6. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01188.x. PMID: 17680867.
- [36] <https://alcachimica.it/sodio-metabisolfito>
- [37] <http://it.fengchengroup.net/chemicals/mineral-inorganic-substance/sodium-metabisulfite-sodium-metabisulphite.html>
- [38] Heshmati S, Maibach HI. Active sensitization to sodium metabisulfite in hydrocortisone cream. *Contact Dermatitis*. 1999 Sep;41(3):166-7. doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06115.x. PMID: 10475522.
- [39] Riemersma WA, Schuttelaar ML, Coenraads PJ. Type IV hypersensitivity to sodium metabisulfite in local anaesthetic. *Contact Dermatitis*. 2004 Sep;51(3):148. doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.0426a.x. PMID: 15479205.
- [40] Cussans A, McFadden J, Ostlere L. Systemic sodium metabisulfite allergy. *Contact Dermatitis*. 2015 Nov;73(5):316-7. doi: 10.1111/cod.12440. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122816.
- [41] Warshaw EM, Buonomo M, DeKoven JG, Atwater AR, Reeder MJ, Belsito DV, Silverberg JI, Taylor JS, Maibach HI, Zug KA, Sasseville D, Fowler JF Jr, Pratt MD, DeLeo VA, Zirwas MJ. Patch testing with sodium disulfite: North American Contact Dermatitis Group experience, 2017 to 2018. *Contact Dermatitis*. 2021 Sep;85(3):285-296. doi: 10.1111/cod.13860. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33843061.
- [42] Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, Bauer A, Borrego L, Buhl T, Cooper SM, Dickel H, Gallo R, Giménez-Arnau AM, John SM, Navarini AA, Pesonen M, Pónyai G, Rustemeyer T, Schliemann S, Schubert S, Schuttelaar MA, Valiukevičienė S, Wagner N, Weisshaar E, Gonçalo M; ESSCA and EBS ESCD working groups, and the GEIDAC. European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCA^A and the EBS^B working groups of the ESCD, and the GEIDAC^C. *Contact Dermatitis*. 2022
- [43] Dendooven E, Darrigade A-S, Foubert K, et al. The presence of sulfites in 'natural rubber latex' and 'synthetic' rubber gloves: An experimental pilot study. *The British Journal of Dermatology*. 2020;182(4):1054-1055. doi:10.1111/bjd.18608

RINGRAZIAMENTI

Ai miei genitori, grazie per avermi supportata ed incoraggiata sempre, soprattutto nei momenti più bui della mia vita, è grazie a voi se ho avuto la possibilità di arrivare fin qui. Vorrei continuare a rendervi orgogliosi di me con le mie scelte di vita e desidero avervi accanto a me fino alla fine. Siete i genitori migliori che potessi desiderare.

Grazie mamma, mi hai sempre sostenuta, mi hai sempre spronata a puntare in alto, a non fermarmi mai per nessun motivo, a non farmi mettere in testa i piedi da nessuno e a desiderare libertà ed indipendenza. Spero un giorno di poter essere una madre brava esattamente come tu lo sei stata con me.

Grazie papà, la tua forza e determinazione nel raggiungere grandi risultati con umiltà e rispetto, nonostante tutte le difficoltà, sono sempre stati di grande ispirazione per me e spero un giorno di poter diventare competente e professionale come te. Sei un uomo buono e di carattere integro e ho intenzione di seguire il tuo esempio fino alla fine.

A mio fratello, grazie per essermi sempre stato di sostegno quando avevo bisogno di staccare dallo studio o quando ero triste e avevo bisogno di ridere. Sei stato, sei e sempre sarai la persona più importante della mia vita. Arriverai anche tu a questo splendido traguardo e ti sarò sempre vicina come tu hai fatto con me.

Alla Prof.ssa Parodi, grazie per essere stata un elemento fondamentale nella mia scelta di vita. Le interessanti lezioni di Dermatologia mi hanno dato la possibilità di confermare i miei interessi e di proseguire verso l'obiettivo che mi ero già prefissata.

Alla Dott.ssa Trave, grazie per avermi accompagnata in questo bellissimo percorso, per avermi insegnato tanto sulla Dermatologia e per aver sempre creduto in me trattandomi, fin dall'inizio, come parte integrante dell'equipe dell'ambulatorio. Sei stata una grandissima fonte di ispirazione e spero di poter lavorare accanto a te in futuro.

Alla Prof.ssa Gallo, una grande professionista, grazie per aver ideato lo studio su cui ho lavorato, mi ha dato la possibilità di esplorare diverse sfaccettature della Dermatologia e soprattutto di scoprire quanto possa essere interessante l'ambito della ricerca.