



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**DERMATITE DELLE PALPEBRE: STUDIO CASO-CONTROLLO
SULL'EFFICACIA DI UN NUOVO PRODOTTO TOPICO.**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Paola SAVOIA

Correlatore:

Dott.ssa Elisa ZAVATTARO

Candidato:

Pamela PAGANINI

Matricola 20020822

Anno Accademico 2022/2023

Ai miei genitori

INDICE

1 INTRODUZIONE.....	3
1.2 Epidemiologia	3
1.3 Eziopatogenesi	4
1.3.1 Dermatite allergica da contatto	4
1.3.2 Airborne contact dermatitis	5
1.3.3 Protein contact dermatitis	5
1.3.4 Dermatite irritativa da contatto	6
1.3.5 Dermatite atopica	7
1.3.6 Dermatite seborroica	7
1.3.7 Rosacea	8
1.3.8 Psoriasi.....	9
1.3.9 Herpes Zoster	9
1.3.10 Dermatofitosi.....	10
1.3.11 Dermatomiocite	10
1.4 Istopatologia	11
1.4.1 Istopatologia dell'eczema	11
1.4.2 Istopatologia della dermatite seborroica.....	13
1.4.3 Istopatologia della rosacea.....	14
1.4.4 Istopatologia della psoriasi	15
1.5 Manifestazioni cliniche della dermatite palpebrale	16
1.6 Patologie oculari associate	23
1.6.1 Complicanze oculari nella dermatite atopica.....	23
1.6.2 Blefarite	24
1.6.3 Psoriasi oculare	25
1.7 Diagnosi.....	26
1.7.1 Anamnesi ed esame obiettivo	26
1.7.2 Test aggiuntivi.....	28
1.8 Terapia.....	31
1.8.1 Igiene delle palpebre.....	31
1.8.2 Protezione da irritanti ed allergeni	32
1.8.3 Idratanti	32
1.8.4 Corticosteroidi topici	33
1.8.4.1 Effetti collaterali	34

1.8.5 Inibitori topici della calcineurina	35
1.8.6 Antistaminici sistemici	36
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	38
3. MATERIALI E METODI.....	40
3.1 Disegno dello studio.....	40
3.2 Criteri di inclusione.....	41
3.3 Raccolta dei dati e follow-up dei pazienti.....	42
3.4 Analisi statistica	44
4. RISULTATI	45
4.1 Popolazione in esame.....	45
4.2 Caratteristiche cliniche al baseline	49
4.3 Risposta al trattamento	53
5. DISCUSSIONE	60
6.CONCLUSIONI.....	64
7. ALLEGATI.....	65
8.BIBLIOGRAFIA	68
9. RINGRAZIAMENTI.....	73

1 INTRODUZIONE

La palpebra è l'area cutanea più sottile del corpo (0.55 mm), è priva di tessuto sottocutaneo ed è riccamente vascolarizzata, questo la rende estremamente sensibile e vulnerabile alla continua esposizione a cosmetici e contaminanti ambientali. [1]

L'area periorbitale può pertanto essere interessata da diverse patologie cutanee, come ad esempio le dermatiti di natura infiammatoria e allergica.[2]

La dermatite delle palpebre è una manifestazione acuta, cronica o recidivante comune, che può essere causata da un gruppo eterogeno di patologie. A seguito dell'impatto visibile della sua manifestazione, è spesso fonte di imbarazzo e disagio nei pazienti.[3]

Le condizioni anatomiche e funzionali della regione periorbitale la rendono una zona difficile da trattare. [4] Per questo, data la frequente resistenza alla terapia e la frequenza con cui tende a recidivare, rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica.

1.2 Epidemiologia

L'esatta prevalenza della dermatite delle palpebre nella popolazione generale non è nota, ma è una condizione frequentemente riscontrabile nella pratica clinica.

In vari studi di letteratura è stata dimostrata una predominanza nel sesso femminile che sembra essere correlata ad un maggior uso di prodotti cosmetici. [4,5] Tuttavia, dato il crescente utilizzo di prodotti per la cura del viso negli uomini, in futuro si potrebbe assistere ad un aumento dei casi anche nel sesso maschile. [6]

L'età (≥ 40 anni) è un fattore di rischio che è da attribuire soprattutto ad un maggior uso di farmaci oftalmici, poiché le patologie oculari si manifestano con una maggior prevalenza in pazienti più anziani. [4]

Infine, una storia personale di atopia o la presenza di familiari affetti da dermatite atopica, rappresentano un fattore di rischio per l'insorgenza di dermatite palpebrale. [5]

1.3 Eziopatogenesi

La dermatite palpebrale ha un'eziologia multifattoriale in quanto può essere il risultato di una esposizione a fattori esterni o la manifestazione di una patologia endogena. Di seguito sono descritte le patologie dermatologiche che più frequentemente colpiscono quest'area.

1.3.1 Dermatite allergica da contatto

La dermatite allergica da contatto (DAC) è una reazione da ipersensibilità ritardata, o di tipo IV, mediata dai linfociti T. Gli agenti eziologici sono allergeni incompleti (apteni) identificabili con sostanze chimiche semplici che superano la barriera di superficie, attraversano l'epidermide e interagiscono con molecole proteiche, diventando antigeni completi, immunogeni. Le cellule di Langerhans e le cellule dendritiche dermiche presentano l'antigene ai linfociti T nella zona paracorticale dei linfonodi regionali, che proliferano, e diventano linfociti memoria (fase di sensibilizzazione). La reintroduzione dell'antigene nell'organismo sensibilizzato induce la fase di elicitazione, che si manifesta in 24-72 ore, nella quale i linfociti T antigene-specifici Th1 raggiungono l'epidermide e inducono il danno tissutale. [7]

Essendo la palpebra l'area cutanea più sottile del corpo, favorisce la penetrazione di allergeni; per questo la DAC rappresenta la principale causa di dermatite delle palpebre.[8]

Oltre alle sostanze che vengono applicate direttamente sulle palpebre, sul viso o sul cuoio capelluto, anche il trasferimento di allergeni applicati su altri siti del corpo, come mani e unghie, può contribuire allo sviluppo della patologia, che può rappresentare anche l'unica sede di manifestazione della reazione.[9]

Il nickel solfato, il cloruro di cobalto, profumi mix sono le cause più comuni di DAC palpebrale.[10] Anche le terapie oftalmologiche topiche (soprattutto antibiotiche) possono essere responsabili della manifestazione. [11]

Tabella 1. Allergeni comuni implicati nella dermatite allergica da contatto [1]

Allergene	Fonte
Nickel	Gioielli, piegaciglia, cosmetici per gli occhi (ombretti, eyeliner), lime per unghie in metallo
Profumo (profumi mix I e II, balsamo del Perù, aldeide cinnamica, ecc.)	Cosmetici, shampoo, detergenti, creme idratanti
Oro sodio tiosolfato, 0.5%	Gioielleria
Formaldeide	Smalti per unghie, adesivi, colle
Neomicina	Soluzioni oftalmiche
Carminio	Cosmetici
Cobalto	Gioielleria, cosmetici, tinture per capelli
Cloruro di benzalconio	Soluzioni oftalmiche, shampoo
Gommalacca	Mascara
Acrilati	Unghie finte, ciglia finte adesiva

I profumi mix sono una miscela di sostanze chimiche profumate identificate come i principali allergeni del profumo.

1.3.2 Airborne contact dermatitis

L' "airborne contact dermatitis" (ABCD) è causata dall'esposizione ad allergeni e irritanti sospesi nell'aria che si depositano sulla cute esposta. Gli allergeni che più frequentemente determinano la patologia sono piante, resine naturali, polveri di legno, plastiche, gomme, colle, metalli, prodotti chimici industriali e farmaceutici, pesticidi, additivi per mangimi e fumo di sigaretta.[12] Questi agenti tendono ad accumularsi a livello della palpebra superiore; infatti, talvolta, la manifestazione palpebrale può essere l'unico sito di reazione.[2]

La natura dell'ABCD è varia, può essere di tipo irritante, allergico, fotoallergico, fototossico ed orticaria da contatto. [13]

1.3.3 Protein contact dermatitis

La "protein contact dermatitis" (PCD) è una condizione cutanea poco comune e molto spesso sottodiagnosticata, il cui termine fu coniato nel 1976 da Hjorth e Roed-Petersen che descrissero la condizione come un nuovo tipo di dermatite da contatto occupazionale.[14]

La PCD è una dermatite da contatto occupazionale di tipo 1, mediata da anticorpi IgE, caratterizzata da una sensazione pruriginosa immediata dopo il contatto con proteine di animali o piante (polline, acari della polvere, pelo di animale, alimenti e lattice). [15]

Si presenta come una dermatite subacuta o cronica, localizzata sulle mani e/o avambracci, indistinguibile da una dermatite da contatto irritativa o allergica. Occasionalmente, per contatto con mani contaminate o a causa di un meccanismo aereo, le lesioni cliniche possono estendersi alla regione facciale e periorbitale.[14] Tali lesioni sono favorite dall'esposizione prolungata all'allergene, dal grattamento cronico, dall'umidità e dalla presenza di una dermatite da contatto irritativa o allergica preesistente, o da una storia pregressa di dermatite atopica.[14]

I gruppi professionali maggiormente esposti a queste sostanze sono coloro che manipolano alimenti (cuochi, lavoratori della ristorazione, panettieri, macellai, pescivendoli ecc.) e coloro che vengono in contatto con proteine del lattice (operatori sanitari, chimici, parrucchieri, ecc.). [14]

1.3.4 Dermatite irritativa da contatto

La dermatite irritativa da contatto (DIC) viene definita dall' European Society of Contact Dermatitis come una reazione cutanea locale eczematosa causata dall'esposizione diretta e generalmente ripetuta a sostanze chimiche, fisiche o biologiche.

La DIC è caratterizzata da un danno diretto della barriera cutanea, principalmente dei lipidi epidermici, ed in particolare, delle ceramidi, che precede il danneggiamento anche morfologico dello strato corneo, causando l'attivazione del sistema immunitario innato. La successiva compromissione degli altri strati epidermici determina la liberazione di citochine epidermiche, come l'interleuchina 1 (IL-1) e il tumor necrosis factor (TNF)- α , che interagiscono con le cellule dell'epidermide, in particolare con le cellule di Langerhans, e del derma, soprattutto con le cellule endoteliali. Questo favorisce il passaggio nel derma di cellule infiammatorie creando una condizione di flogosi minima che può cronicizzarsi.[7]

La DIC è una reazione complessa modulata sia da fattori intrinseci (genetici) che estrinseci (ambientali), entrambi importanti nella patogenesi. Età, sesso, localizzazione anatomica e presenza di atopia influenzano la suscettibilità alla DIC. Inoltre, anche la natura dell'irritante, l'esposizione, la concentrazione, la durata, la ripetizione e la presenza di fattori ambientali e meccanici sovrapposti dovrebbero essere considerati nella valutazione della DIC.[16]

Si manifesta tramite lesioni che rimangono localizzate nella sede di contatto dell'agente causale. Le zone più colpite sono le mani, tuttavia, polveri, fumi, e fattori meccanici, possono determinare effetti irritativi sul volto e dunque anche la DIC deve essere considerata come un potenziale trigger nei pazienti che manifestano dermatite palpebrale.[4]

1.3.5 Dermatite atopica

La dermatite atopica (DA) è una dermatosi infiammatoria della cute cronica o cronicorecidivante. Generalmente insorge in età pediatrica e può persistere in età adulta, meno frequentemente insorge in età avanzata. Molti pazienti hanno una storia familiare di atopia e presentano contestualmente altre manifestazioni di atopia come: asma allergica, rinocongiuntivite allergica, allergie alimentari ed altre reazioni di ipersensibilità di tipo 1 o immediate. [17]

La cute atopica è caratterizzata da una riduzione delle funzioni di barriera cutanea, principalmente per una diminuzione dei ceramidi epidermici, e comprovata da un aumento della perdita di acqua transepidermica (per alterazioni delle acquaporine). Il danno di barriera facilita la penetrazione di molecole irritanti e/o sensibilizzanti che generano una risposta anticorpale IgE (reazione di tipo I) e un'attivazione dei linfociti Th2 (reazione di tipo IV), con induzione di flogosi cutanea amplificata da altri tipi cellulari (mastociti ed eosinofili) e da citochine (IL-4, IL-13, IL-10). Anche fattori non immunologici, rappresentati da irritanti esterni, sudorazione, infezioni microbiche e situazioni stressanti, sono capaci di indurre flogosi cutanea.[7]

La DA frequentemente coinvolge le palpebre risultando in molti studi la seconda causa per frequenza di dermatite palpebrale. [2]

1.3.6 Dermatite seborroica

La dermatite seborroica (DS) è una patologia infiammatoria cutanea, cronica o cronicorecidivante, che interessa le aree cutanee ad elevata densità di ghiandole sebacee, quali: cuoio capelluto, volto (solchi naso labiali, sopracciglia, palpebre, orecchie) e parte superiore del tronco.

In uno studio condotto su 1215 pazienti, la dermatite seborroica è risultata essere la diagnosi più frequente in pazienti con dermatite palpebrale isolata. [9]

La sua eziopatogenesi è poco chiara. A parte la familiarità e la predilezione per soggetti che si espongono scarsamente al sole, oggi il ruolo centrale è attribuito alla *Malassezia globosa* e alla *Malassezia restricta*, alle cui tossine alcuni soggetti sensibilizzati risponderebbero con un meccanismo di tipo IV. [7]

Tabella 2. Frequenza con cui le dermatiti coinvolgono le palpebre [2]

Reference	Year of Publication	No. of Patients	Allergic Contact Dermatitis	Irritant Contact Dermatitis	Atopic Dermatitis	Seborrheic Dermatitis
1	2010	266	50.8%	0.8%	26.3%	1.4%
2	2009	401	69%		11%	18%
3	2008	2035	31.6%	7.6%	14.1%	0.9%
4	2006	105	43.8%	7.6%	2.9%	36.2%
5	2004	1641	36%	10.6%	19.8%	1.4%
6	2004	215	77%		17%	16%
7	2003	444	50.2%	20.9%	13.5%	6.3%
8	2002	203	74%	1%	11.3%	5.4%
9	2000	232	28.9%	5.2%	15.5%	20.7%
10	1992	150	65.3%	16.6%	14%	4%

1.3.7 Rosacea

La rosacea è una dermatosi infiammatoria cronica che interessa il volto e può estendersi alla regione palpebrale, configurando il quadro di blefarite rosaceiforme. [1]

È una malattia multifasica ed ogni fase presenta un'eziopatogenesi diversa. Inoltre, l'eredità è ben dimostrabile in molti casi. [7]

I flush possono essere umidi o secchi. I primi, accompagnati da sudorazione e mediati da riflessi autonomici, sono soprattutto da ipertermia, gustativi, prandiali, emozionali e da menopausa. I secondi, mediati da riflessi sensoriali antidromici, soprattutto trigeminali e accompagnati da emicrania, sono indotti da vasodilatatori endogeni ed esogeni (tra cui l'alcol e gli inibitori delle fosfodiesterasi). Il ruolo di *Helicobacter pylori* in questa fase è ancora controverso. [7]

L'eritrosi è correlata all'esposizione cronica alla luce solare responsabile della vasodilatazione persistente attraverso la degenerazione delle fibre elastiche della parete vasale e del derma circostante. È più evidente nei fototipi chiari. [7]

La fase papulo-pustolosa, che colpisce un minor numero di pazienti, dipende da una reazione cellulo-mediata contro antigeni del self o contro l'acaro *Demodex folliculorum*. [7]

Infine, il fenomeno dei fima è legato alla liberazione di citochine durante il flush, e si manifesta, quasi sempre, in soggetti di sesso maschile. [7]

1.3.8 Psoriasi

La psoriasi è una dermatite eritemato-squamosa a decorso cronico, con numerose riacutizzazioni, miglioramenti e talora persistenti remissioni. Si associa spesso ad un'artropatia. Ha una genesi multifattoriale, a cui concorrono fattori genetici (la modalità di trasmissione più accreditata è quella autosomica dominante a ridotta penetranza o poligenica) e ambientali. [7]

La cute psoriasica è caratterizzata da iperplasia epidermica e flogosi dermoepidermica. Numerose evidenze hanno dimostrato che il probabile collegamento tra i suddetti fenomeni e le molecole responsabili di tale intreccio biologico sono le citochine sintetizzate, oltre che dai cheratinociti e dai linfociti T, anche dai fibroblasti, dagli endotelociti, dalle cellule di Langerhans e dai dendrociti. Anche se non è ancora chiaro se l'evento primario sia l'attivazione dei cheratinociti o dei linfociti, attualmente una certa preferenza viene accordata all'attivazione dei linfociti T. [7]

1.3.9 Herpes Zoster

L'infezione da virus varicella-zoster (VZV) si verifica più comunemente durante l'infanzia e si diffonde attraverso trasmissione aerea, droplets e per contatto. L'herpes zoster deriva dalla riattivazione del VZV latente all'interno di un ganglio nervoso sensoriale.

Tipicamente si presenta come un'eruzione cutanea maculo-papulare o vescicolare unilaterale con distribuzione dermatomericale.

L'herpes zoster oftalmico (HZO) è definito come il coinvolgimento virale del ramo oftalmico (V1) del nervo cranico trigemino (V).[18] I pazienti con HZO presentano tipicamente dolore prodromico neuropatico con distribuzione dermatomericale unilaterale di V1, seguito dalla rapida comparsa di papule a evoluzione vescico-pustolosa su base eritemato-edematosa. L'evoluzione è crostosa, con guarigione dopo 2-4 settimane. Inoltre, l'eruzione erpetica può essere preceduta da sintomi sistemici quali febbre, malessere ed astenia.

La presenza di lesioni erpetiche intorno alla punta del naso, nota come segno di Hutchinson, indica il coinvolgimento del ramo nasociliare di V1 e conferisce un rischio maggiore di

coinvolgimento oculare; infatti, il ramo nasociliare innerva la punta del naso e la cornea, oltre ad altre strutture oculari. L'herpes zoster oftalmico è quindi spesso associato a complicanze oculari quali congiuntivite, uveite, cheratite e iridociclite.[18]

1.3.10 Dermatofitosi

I dermatofiti sono funghi cheratinofili, cioè in grado di colonizzare i tessuti cheratinizzati: lo strato corneo dell'epidermide e gli annessi cutanei (capelli, peli, e unghie).

Appartengono a tre generi: *Microsporum*, *Trichophyton* ed *Epidermophyton* e si distinguono specie antropofile, zoofile e geofile. [7]

Le infezioni sostenute dai dermatofiti sono le dermatofitosi. Vengono indicate internazionalmente con il termine latino *tinea* seguito dalla specificazione della sede colpita. La classificazione clinica più seguita è quella che valuta la colonizzazione o meno degli annessi cutanei da parte dei miceti; in base a questa classificazione si hanno due gruppi di dermatofitosi: le dermatofitosi della cute glabra e le dermatofitosi degli annessi cutanei.[19]

La *Tinea cilli* rappresenta la dermatofitosi delle ciglia. Queste sembrano essere piuttosto resistenti all'infezione forse a causa del breve ciclo di rinnovamento pilare, con una prolungata fase di quiescenza. Inoltre, una particolare resistenza potrebbe essere conferita dal lisozima o da altre sostanze antisettiche presenti nelle lacrime. [19]

Gli agenti eziologici sono il *Microsporum canis* e soprattutto il *Microsporum audouinii*. Esistono due forme di *Tinea cilli*: una forma secondaria alla dermatofitosi della cute glabra palpebrale ed una, più rara, forma primitiva. Clinicamente, la forma con interessamento pilare si manifesta con ciglia rotte ad altezza variabile dall'ostio follicolare, mentre nella forma con più evidente interessamento palpebrale, sono presenti desquamazioni e squamo – croste, con ciglia apparentemente integre.[19]

1.3.11 Dermatomiosite

La dermatomiosite è un'affezione infiammatorio-degenerativa dei muscoli striati, relativamente rara, nella quale la cute è frequentemente compromessa. L'alterazione cutanea è diagnostica. La dermatomiosite è causata da un probabile meccanismo autoimmune diretto contro epitopi condivisi da muscolo e cute. [7]

Nel 70% dei casi esordisce con edema ed eritema rosso-lilla, “eliotropo”, a localizzazione palpebrale e “a striscia” sul dorso delle mani, in particolare in corrispondenza delle articolazioni metacarpo-falangee. Nei casi avanzati si manifestano lesioni poichilodermiche (atrofia epidermica, teleangectasie e leucomelanodermia). Le papule di Gottron sono lesioni patognomoniche che si manifestano come papule eritemato-violacee localizzate al dorso delle mani e agli avambracci. Sono presenti, inoltre, eritema e teleangectasie periungueali con ispessimento della cuticola. [7]

I muscoli più frequentemente colpiti sono quelli prossimali, specialmente quelli dei cingoli, iniziando da quello scapolare, e in modo simmetrico. [7]

1.4 Istopatologia

1.4.1 Istopatologia dell'eczema

Aspetti caratteristici dell'eczema sono la spongiosi e la vescicolazione. A queste si associano:

- linfociti ed eosinofili che si localizzano prevalentemente nei focolai spongiotici;
- edema del derma superficiale;
- infiltrato infiammatori perivasale costituito da linfociti, istiociti ed eosinofili.

Nel dettaglio, nella prima fase della patologia, si ha vasodilatazione dei capillari superficiali che risalgono nelle papille dermiche [Figura 1]; ciò si manifesta clinicamente con eritema. La vasodilatazione e il conseguente aumento della permeabilità capillare determinano la comparsa di edema del derma con successiva imbibizione cutanea. L'essudato si localizza negli spazi intercellulari dei cheratinociti determinandone un progressivo allontanamento con formazione di vescicole sottocornee. Trattandosi di vescicole estremamente superficiali e fragili [Figura 2], la loro rottura spontanea o da grattamento è molto probabile.

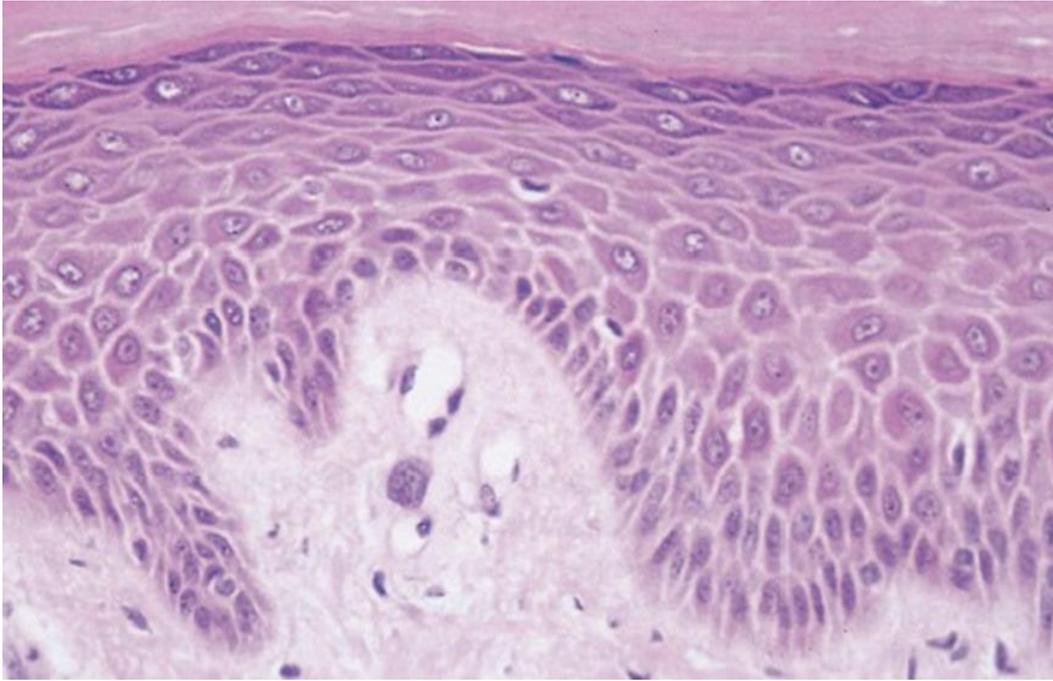


Figura 1. Aspetto istologico dell'eczema acuto: si osserva vasodilatazione dei capillari a livello delle papille dermiche.

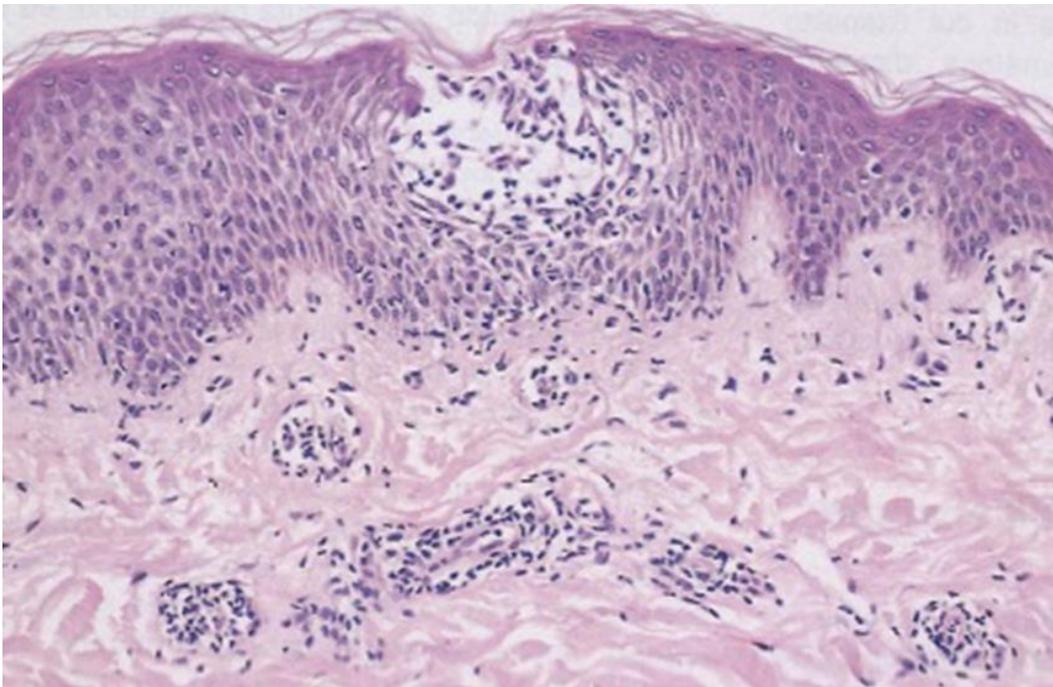


Figura 2. Aspetto istologico dell'eczema acuto: si osserva vescicola sottocorneale ed infiltrato infiammatorio intradermico.

La persistenza della causa scatenante dell'eczema determina la transizione dall'eczema acuto a quello cronico, le cui caratteristiche istopatologiche risultano differire dalla forma acuta [Figura 3]. Queste includono:

- iperplasia dell'epidermide;
- ipercheratosi (aumento dello spessore dello strato corneo);
- ipergranulosi (accentuazione dello strato granuloso);
- infiltrato linfocitario perivascolare e diffuso a tutti i livelli dell'epidermide e del derma.

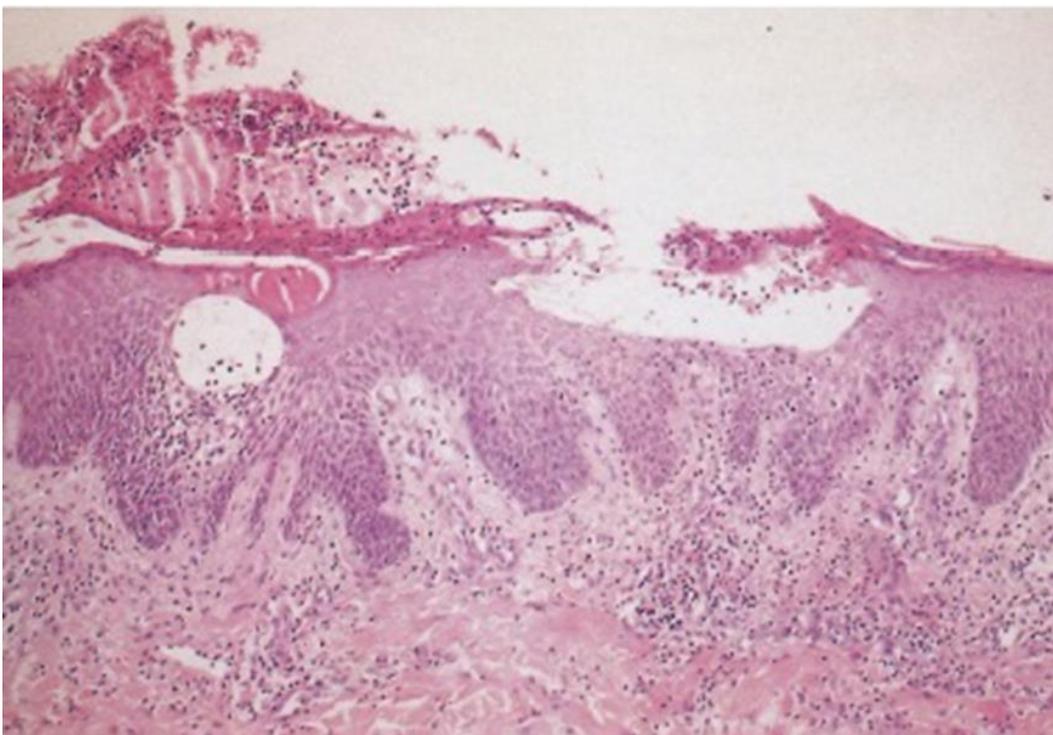


Figura 3. Aspetto istologico dell'eczema cronico: si osservano squame, materiale di tipo crostoso sulla superficie dell'epidermide e numerose cellule infiammatorie.

1.4.2 Istopatologia della dermatite seborroica

Le caratteristiche istologiche differiscono a seconda delle diverse fasi della malattia.[20]

La dermatite seborroica acuta e quella subacuta presentano un quadro di dermatite spongiotica di entità lieve o moderata con scarsa componente iperplastica psoriasiforme.[20]

La DS cronica [Figura 4], invece, mostra un'accentuazione della componente iperplastica, crosta follicolo-centrica, contenente neutrofili sparsi all'apice dell'ostio follicolare,

ortocheratosi con paracheratosi focale ed infiltrato linfocitario perivascolare superficiale. La spongiosi è minima e sono presenti vasi superficiali marcatamente dilatati. [20]

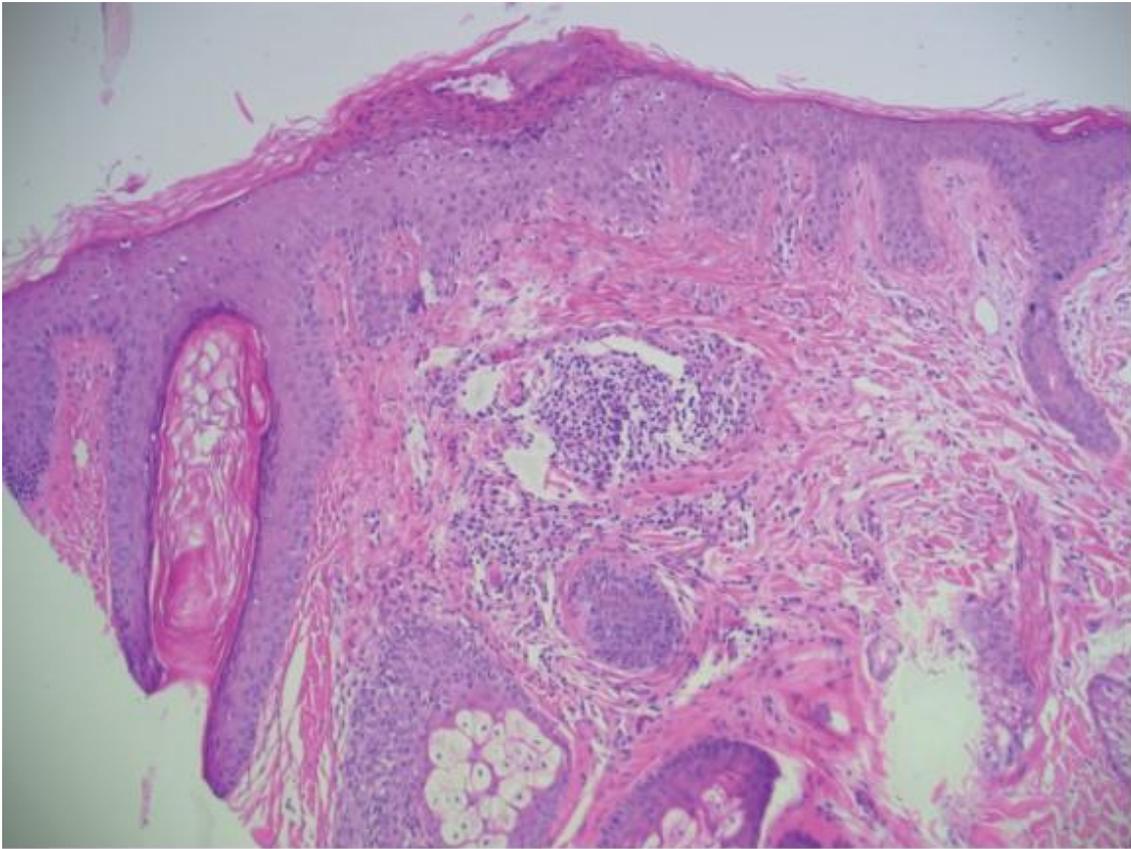


Figura 4. Aspetto istologico della dermatite seborroica: si osservano paracheratosi focale, lieve spongiosi e acantosi. Formazione di bordi paracheratosici perifollicolari del follicolo pilifero sul lato destro della microfotografia. [21]

1.4.3 Istopatologia della rosacea

L'istopatologia della rosacea varia con la fase clinica.

Nell'eritrosi, il quadro istopatologico è caratterizzato da dilatazione dei vasi del plesso subpapillare, elastosi e scarso infiltrato infiammatorio; ciò si manifesta clinicamente con teleangectasie di diverso calibro. [7]

Nella fase papulo-pustolosa, clinicamente caratterizzata dalla comparsa di papule e pustole, l'infiltrato diventa molto importante e polimorfo, comprendendo linfociti, plasmacellule, neutrofili e, a volte, eosinofili, in sede sia perivascolare che follicolare. [7]

Nella rosacea granulomatosa, quando le papule assumono un colore giallastro con decorso cronico, l'infiltrato è francamente tubercoloide. [7]

Infine, il rinofima è caratterizzato da iperplasia del connettivo, delle ghiandole sebacee e da vasodilatazione. [7]

1.4.4 Istopatologia della psoriasi

Le caratteristiche istologiche della psoriasi sono:

- iperplasia dell'epidermide;
- acantosi delle creste interpapillari;
- paracheratosi (presenza di nuclei nei corneociti);
- perdita dello strato granuloso;
- microascessi di Munro (aggregati linfocitari nell'epidermide);
- micropustole di Kolgoj (accumuli di neutrofilo nello strato corneo);
- allungamento e edema delle papille dermiche;
- vasi sanguigni dilatati e numericamente aumentati in corrispondenza delle papille dermiche;
- infiltrato infiammatorio dermico;
- ridotta espressione di marcatori di differenziamento cellulare dovuto ad un aumento di velocità di proliferazione dell'epidermide.

L'aspetto istologico varia a seconda dell'età e del tipo clinico della lesione.

Nella fase acuta [Figura 5], le lesioni sono a carico della papilla dermica con vasodilatazione, tortuosità dei capillari ed infiltrato linfocitario pericapillare che invade lo strato più profondo dell'epidermide inducendo una modica spongiosi. Nello strato granuloso compaiono aree di vacuolizzazione e si osservano focolai di paracheratosi; in seguito, l'epidermide appare iperplastica.[7]

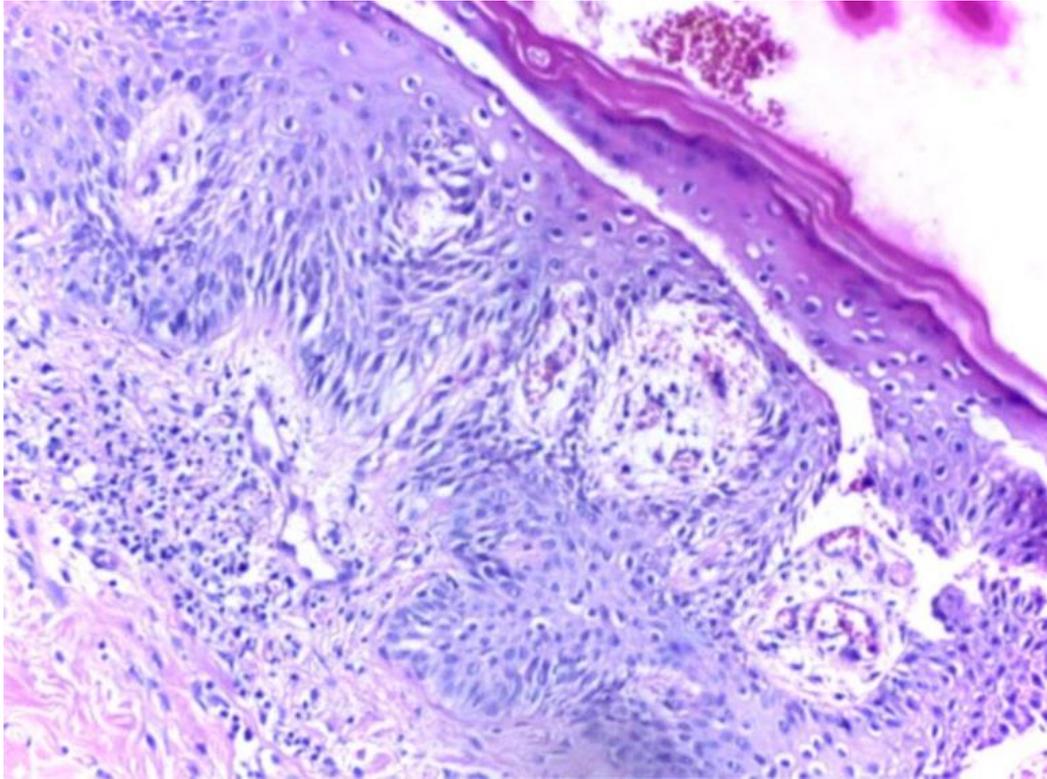


Figura 5. Aspetto istologico di psoriasi in fase acuta: si osservano capillari dilatati e tortuosi e infiltrato linfocitario perivascolare.[22]

Nella fase cronica, tipica della forma a placca, le papille dermiche sono allungate, con un parallelo allungamento degli zaffi interpapillari ed assottigliamento della porzione sovrapapillare dell'epidermide. I capillari sono ampiamente dilatati, tortuosi, con infiltrato infiammatorio misto. Si osservano paracheratosi confluyente, riduzione o perdita dello strato granuloso e microascessi di Munro. [7]

Nelle varianti pustolose si osserva un'invasione dell'epidermide da parte dei neutrofili con formazione di micropustole di Kolgoj. [7]

1.5 Manifestazioni cliniche della dermatite palpebrale

La dermatite palpebrale si caratterizza per un vasto numero di segni e sintomi.

Gli aspetti clinici della forma acuta sono rappresentati da eritema, edema, vescicolazione, seguiti da essudazione sierosa e formazione di croste. La forma cronica è caratterizzata da un'attenuazione dei sintomi precedenti e dalla presenza di desquamazione e lichenificazione. In entrambe le forme sono presenti lesioni da grattamento per il forte prurito, dolore e lacrimazione.

La dermatite può essere unilaterale o bilaterale, può coinvolgere solo la palpebra superiore, inferiore o entrambe e può manifestarsi in maniera isolata o associata a lesioni presenti su altre aree corporee.

L'estensione della dermatite, la disposizione delle lesioni e la sintomatologia riferita sono spesso di ausilio per il clinico nell'inquadramento diagnostico.

Quando è causata da DAC, ad esempio, si hanno frequentemente lesioni anche su altri siti anatomici. Il coinvolgimento palpebrale unilaterale con eruzione asimmetrica si ha soprattutto a seguito del trasferimento di allergeni dalle mani, mentre manifestazioni a livello delle palpebre inferiori e delle guance sono tipicamente dovute all'utilizzo di soluzioni oftalmiche. [1]



Figura 6. DAC da shampoo. [23]

Nell' "airborne contact dermatitis", le particelle allergiche sospese tendono a depositarsi su aree cutanee esposte come le palpebre superiori, i solchi nasolabiali, il collo, gli avambracci e le mani.

Distinguere l'ABCD dalla dermatite da contatto fotoallergica può non essere sempre semplice, poiché coinvolgono frequentemente le stesse aree corporee. Tuttavia, quest'ultima spesso si manifesta soprattutto a livello del ponte e della punta nasale con un coinvolgimento minore delle palpebre, mentre nell' ABCD spesso non si ha il coinvolgimento del naso. Dunque, la presenza del "beak sign" [Figura 7] può aiutare nella diagnosi di "airborne contact dermatitis". [1] Nel sospetto di una dermatite da contatto fotoallergica, inoltre, è necessario ricorrere all'utilizzo di foto patch test.



Figura 7. “Airborne contact dermatitis” con “beak sign”. [1]

Nel caso in cui sia dovuta all'utilizzo ripetuto di soluzioni oftalmologiche, le lesioni tendono a localizzarsi a livello del canto medio e laterale dove il liquido si accumula. [3]

Anche se DIC e DAC si caratterizzano per un sostanziale overlap clinico, il bruciore è un sintomo più caratteristico della DIC, mentre il prurito è più caratteristico della DAC. Inoltre, nella dermatite da contatto irritativa, l'infiammazione rapidamente raggiunge il picco per poi risolversi. [1]



Figura 8. Dermatite da contatto irritativa. [3]

Pazienti con DA presentano lesioni eritematose, edema, papule, fissurazioni e fini desquamazioni. Lo sfregamento cronico può portare a lichenificazione con ispessimento ed accentuazione delle normali linee corporee. [17]

Il coinvolgimento cronico palpebrale, in particolare quando i sintomi hanno una durata superiore ai 6 mesi [1], la presenza dei segni clinici sopracitati, la storia familiare o personale di atopia e la presenza di comorbidità atopiche oculari, come la congiuntivite, devono far pensare alla diagnosi di dermatite atopica.



Figura 9. Dermatite atopica. [3]

Inoltre, a livello perioculare, possono manifestarsi segni distintivi di DA:

- il segno di Dennie-Morgan [Figura 10] è la presenza di una doppia piega a livello della palpebra inferiore come risultato della perdita di elasticità della cute in questa sede;
- il segno di Hertoghe [Figura 11] è il diradamento della porzione più esterna del sopracciglio a causa del continuo grattamento;
- le “allergic shiners” [Figura 12] sono la colorazione bluastra, simmetrica, asintomatica della cute periorbitale inferiore che si manifesta frequentemente in pazienti con rinite allergica e con dermatite atopica. È data dal ristagno di sangue e liquidi derivante dalla congestione nasale nel solco infraorbitario; [2]
- i milia o grani di miglio sono piccole cisti epidermoidi piene di cheratina. I milia perioculari sono considerati un'altra caratteristica dell'atopia ma essendo lesioni sia

congenite che acquisite molto comuni, non possono essere considerati un segno specifico di DA periorbitale. [2]



Figura 10. Segno di Dennie-Morgan. [24]



Figura 11. Segno di Hertoghe. [25]



Figura 12. “Allergic shiners”. [24]

La dermatite seborroica [Figura 13] è caratterizzata da chiazze eritemato-giallastre ricoperte da squame untuose, larghe e facilmente distaccabili. Nelle fasi più acute, inoltre, si evidenzia una superficie lievemente essudante sotto la squama.

Le lesioni si localizzano soprattutto alle zone seborroiche: cuoio capelluto, volto (in particolare a livello dei solchi naso labiali), glabella, zone retroauricolari e condotto uditivo esterno.[7] Quando molto estesa, la dermatite seborroica può arrivare ad interessare le palpebre con eritema bilaterale e squame untuose giallastre [3].



Figura 13. Dermatite seborroica. [26]

Nella fase papulo-pustolosa della rosacea [Figura 14], caratterizzata dalla comparsa di papule e pustole localizzate soprattutto nelle zone centrofacciali, talvolta l'infiammazione è tale da provocare edema sia nelle zone centrofacciali che in quelle perioculari. L'occhio è frequentemente colpito; infatti, la blefarite rosaceiforme è molto comune. [7]

Infine, il fima, evento raro che consiste nell'ispessimento della cute e del sottocute, con formazione di noduli persistenti che tendono a confluire fino al quadro di elefantiasi facciale, può, oltre ad interessare il naso (rinofima), che rappresenta la sede più comune, coinvolgere anche le palpebre (blefarofima).[7]



Figura 14. Rosacea. [27]

Anche la psoriasi, seppur raramente, può coinvolgere le palpebre [Figura 15]. Le lesioni psoriasiche tipicamente si manifestano in maniera simmetrica a livello delle superfici estensorie dei gomiti e delle ginocchia, in regione sacrale e al cuoio capelluto. Altra sede possibile ma poco frequente è quella palpebrale con lo sviluppo di placche caratterizzate da margini netti di tonalità rosso intenso e ricoperte da squame grigio argentee, anche se più frequentemente si manifesta sotto forma di blefarite psoriasiforme.[2]

L'interessamento delle palpebre è stato osservato anche nella psoriasi pustolosa, caratterizzata dalla presenza di eritema e pustole.[28]



Figura 15. Psoriasi. [29]

1.6 Patologie oculari associate

1.6.1 Complicanze oculari nella dermatite atopica

Nei pazienti affetti da dermatite atopica, le comorbilità oculari sono frequenti e sono incluse nei criteri di Hanifin e Rajka; questi contengono i principali fattori che definiscono la dermatite atopica come una sindrome. Tra i criteri minori, l'interessamento oculare-periocularare può essere caratterizzato da congiuntivite ricorrente, predisposizione al cheratocono e cataratta. [30]

La congiuntivite allergica stagionale e quella perenne sono tra le più comuni malattie oculari allergiche e raramente determinano una compromissione permanente della vista. Nel dettaglio, la congiuntivite allergica stagionale è la forma più comune e l'insorgenza dei sintomi è correlata alla stagione e a specifici allergeni aero-trasportati, mentre nella congiuntivite allergica persistente, i sintomi e segni sono più duraturi in quanto gli allergeni causali, ad esempio acari della polvere o peli di animali, sono sempre presenti. I sintomi sono solitamente bilaterali e includono prurito intenso, bruciore, lacrimazione ed eritema. Spesso questi sintomi sono accompagnati da rinite ed in questo caso la malattia viene classificata come rinocongiuntivite allergica. [2]

La cheratocongiuntivite atopica, coinvolgendo anche la cornea, è una malattia oculare più grave e può portare a compromissione della vista. Insorge tipicamente durante la tarda adolescenza e può persistere fino al quinto decennio di vita. I sintomi includono prurito, fotofobia, sensazione di corpo estraneo e lacrimazione. Inoltre, i pazienti mostrano coinvolgimento cutaneo palpebrale e della zona periocularare. [2]

Un'altra malattia associata alla dermatite atopica è il cheratocono. L'origine fisiopatologica di questa associazione è ancora poco chiara. Possibili spiegazioni sono date da un'associazione tra i determinanti genetici delle due patologie, il grattamento degli occhi stimolato dal prurito o la combinazione di entrambi. [2]

Anche lo sviluppo di cataratta è stato proposto come una sequela oculare della dermatite atopica. L'incidenza dello sviluppo di cataratte tra i pazienti con dermatite atopica va dal 5% al 35%. Il meccanismo patogenetico è ancora sconosciuto. L'uso di corticosteroidi sistemici o oculari è stato ipotizzato come possibile fattore, anche se i pazienti trattati con corticosteroidi non sono gli unici ad essere colpiti. [31]

1.6.2 Blefarite

La blefarite [Figura 16] è una condizione oftalmologica caratterizzata da infiammazione dei margini palpebrali. Così come le palpebre vengono anatomicamente suddivise in una porzione anteriore, contenente le ciglia, le ghiandole sebacee di Zeis e le ghiandole sudoripare di Moll, e una parte posteriore con le ghiandole di Meibomio, si ha anche una suddivisione anatomica della blefarite. Quindi, la blefarite anteriore è causata dall'infiammazione delle ciglia, dei follicoli e delle ghiandole sebacee associate, mentre la blefarite posteriore coinvolge le ghiandole di Meibomio. [32]



Figura 16. Blefarite. [33]

La blefarite anteriore è causata da un processo infettivo, di solito di origine stafilococcica, o dalla dermatite seborroica. Invece, la blefarite posteriore è associata alla rosacea.

Sintomi comuni associati alla blefarite sono bruciore, irritazione, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione, fotofobia e visione offuscata. [32]

Quando la blefarite anteriore è causata dalla dermatite seborroica si manifesta con detriti seborroici squamosi sulle ciglia che, cadendo nell'occhio, provocano irritazione congiuntivale ed iperemia. [32]

La blefarite posteriore è caratterizzata da eritema, ispessimento, teleangectasie e occasionali ulcerazioni del margine posteriore palpebrale. Inoltre, la disfunzione delle ghiandole di Meibomio, infiammate e spesso ostruite, portano ad “occhio secco” funzionale.[32]

1.6.3 Psoriasi oculare

Le complicanze oftalmiche della psoriasi sono numerose e possono interessare praticamente qualsiasi struttura dell'occhio. Possono essere riassunte come segue: [28]

- La blefarite è la comorbilità oculare più diffusa nei pazienti con psoriasi. Le palpebre risultano essere eritematose, edematose ma possono anche presentare croste e squame che possono ricoprire le ciglia. I pazienti lamentano anche sintomi come bruciore e prurito che possono causare notevole disagio. Inoltre, hanno una maggior propensione allo sviluppo di blefarite posteriore con disfunzione delle ghiandole di Meibomio.
- La congiuntivite cronica aspecifica è la forma più comune di congiuntivite nella psoriasi. I sintomi più caratteristici sono arrossamento della congiuntiva, lacrimazione e dense secrezioni giallastre. Possono essere presenti lesioni congiuntivali, placche giallo-rossastre sulla congiuntiva palpebrale o aree xerotiche sulla congiuntiva bulbare.
- La xerosi può verificarsi come complicanza della congiuntivite ma può manifestarsi anche come processo separato nei pazienti con psoriasi. Infatti, la sindrome dell'occhio secco, può essere il reperto iniziale di una malattia sistemica autoimmune come la psoriasi.
- Il coinvolgimento della cornea nella psoriasi è raro e di solito secondario a complicazione palpebrali o congiuntivali. Sono state segnalate opacità corneali con un quadro istologico di psoriasi.
- L'uveite è una complicanza potenzialmente grave che può manifestarsi nei pazienti affetti da psoriasi. L'uveite anteriore è stata segnalata in una percentuale che va dal 7% al 20% dei pazienti con psoriasi, tende ad essere bilaterale, prolungata ed è più grave. In alcuni casi può verificarsi prima della comparsa delle manifestazioni cutanee. Inoltre, può essere associata alla forma di psoriasi artropatica. [1]

- Generalmente le anomalie della cornea tra i pazienti affetti da psoriasi sono considerate come reperti occasionali.

1.7 Diagnosi

1.7.1 Anamnesi ed esame obiettivo

La diagnosi di dermatite palpebrale è prettamente clinica e si basa principalmente sull'aspetto caratteristico dell'eruzione, sui sintomi associati e su un'attenta anamnesi.

Fondamentale è l'esecuzione dell'esame obiettivo palpebrale in cui si ricerca la presenza di segni evidenti di infiammazione, tra cui la presenza di eritema, edema, vescicolazione e desquamazione. L'aspetto dell'area palpebrale e perioculare può variare a seconda della gravità e della causa sottostante. Inoltre, la valutazione del coinvolgimento di altre parti del viso e di altri siti cutanei può fornire indizi importanti sull'eziologia.

Un altro aspetto cruciale nella diagnosi è l'anamnesi. [Tabella 3]

È fondamentale raccogliere informazioni dettagliate sulle abitudini quotidiane del paziente, sull'ambiente domestico, sull'esposizioni occupazionali o ricreative, sull'uso di cosmetici, detergenti, farmaci topici, lenti a contatto, che possono essere cruciali per identificare la causa sottostante della dermatite palpebrale.

Bisogna ricordare di non limitare gli allergeni sospettati a quelli a diretto contatto con gli occhi, poiché molte delle cause di dermatite palpebrale sono legate a contatti extra oculari, tramite ad esempio le mani. [9]

Importante è indagare l'anamnesi patologica prossima e remota per ricercare l'insorgenza di pregresse allergie note, episodi di dermatite palpebrale o di dermatiti in altri siti corporei.

Principali domande anamnestiche nel sospetto di DAC. [3]
Durata dei sintomi; presenza di recidive e remissioni, in particolare se riacutizzazioni durante la settimana o nel weekend; cambiamenti nello stile di vita correlati con l'inizio o con le variazioni dei sintomi; localizzazione anatomica.
Anamnesi patologia prossima e remota; presenza di impianti chirurgici; allergie note; storia di atopia (rinite allergica stagionale, asma ecc.).
Utilizzo di soluzioni oftalmiche.
Etnia, religione, membri della famiglia, coinquilini.
Anamnesi lavorativa, esposizione occupazionale a sostanze chimiche e coloranti.
Uso di cosmetici, creme viso e occhi, articoli da toeletta, lenti a contatto.
Trattamenti estetici, tinture per capelli, ricostruzione unghie in acrilico o gel.
Utilizzo di gioielli, occhiali da sole, guanti, piercing, cinture.

Tabella 3. Anamnesi nel sospetto DAC.

La presenza di dermatite palpebrale bilaterale, prurito prominente, coinvolgimento di altre parti del viso e assenza di variazione stagionale, suggeriscono, ad esempio, la diagnosi di dermatite allergica da contatto. Quindi, in pazienti con sospetta DAC palpebrale è fondamentale eseguire un'accurata anamnesi sull'esposizione a potenziali allergeni. Inoltre, potrebbe essere necessario eseguire il patch test per confermare la diagnosi.[34]

Invece, la dermatite atopica palpebrale è sospettata in pazienti con storia familiare o personale di DA insorta tipicamente in età pediatrica e/o di altre malattie atopiche quali allergie stagionali e asma. In questi pazienti, inoltre, l'esposizione ad irritanti può avere un ruolo nello sviluppo della dermatite delle palpebre. [34]

1.7.2 Test aggiuntivi

In alcuni casi, la diagnosi di dermatite palpebrale può richiedere l'esecuzione di test aggiuntivi per confermare o identificare specifiche cause o fattori scatenanti. Alcuni dei test utilizzati sono:

- Patch tests: i patch tests o test allergologici epicutanei sono uno strumento non invasivo diagnostico importante per identificare specifiche allergie cutanee e sensibilità a sostanze chimiche o agenti esterni che potrebbero essere responsabili della dermatite palpebrale. Questi test sono particolarmente utili quando si sospetta che la dermatite palpebrale sia di origine allergica al fine di determinare gli allergeni responsabili e identificare i fattori scatenanti specifici da evitare. Tradizionalmente si applicano cerotti adesivi contenenti piccole quantità di allergeni sulla parte superiore del dorso per 48 ore e poi rimossi. La cute sotto i cerotti viene valutata a 48 ore, ed a 96 ore dopo l'applicazione per grado di eritema, dimensioni della reazione, edema e formazione di vescicole/ croste.

In particolare, le reazioni positive sono valutate nel seguente modo:

?/+: dubbia (eritema maculare), +: debole (eritema papulare), ++: forte (edematoso o vescicolare), +++: estrema (bollosa o ulcerativa). [35]

Durante questo arco temporale, i pazienti devono evitare docce, non bagnare il sito di applicazione, evitare la sudorazione eccessiva, non esporre il sito a raggi UV e non utilizzare steroidi topici sul dorso.[35] Inoltre, i patch tests non possono essere applicati su cute con lesioni eczematose attive. [3]

Anche nei casi di dermatite atopica, i pazienti con sintomi nella zona perioculare possono risultare positivi ai patch tests in una percentuale relativamente elevata.[36]

Per la corretta esecuzione del test è fondamentale l'esposizione all'allergene appropriato. Il primo test dovrebbe essere eseguito con la serie standard costituita dagli allergeni ambientali più comuni [tabella 4]. Oltre alle serie standard, è possibile eseguire serie integrative che prevedono l'utilizzo sia di apteni indispensabili da testare in risposta a un quesito diagnostico specifico, sia di apteni addizionali da testare sulla base dei dati clinico-anamnestici. [37]

Ad esempio, è possibile utilizzare la serie di allergeni oftalmici, la serie di allergeni per lenti a contatto e per soluzioni di lenti a contatto [10] e la serie "cosmetici".

L'elenco degli apteni clinicamente rilevanti impiegati è in continua evoluzione, in base all'esposizione della popolazione, alla prevalenza dell'allergia da contatto,

all'introduzione di nuove categorie merceologiche che sono in continuo divenire. Pertanto, in Italia, viene effettuato un periodico aggiornamento, dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA).[37]

Si raccomanda l'esecuzione di patch test secondo le metodiche accettate a livello internazionale; nei casi di dermatite palpebrale è di fondamentale importanza valutare le reazioni al 5° e al 7° giorno.

Inoltre, alcuni autori eseguono test cutanei con cosmetici nella loro concentrazione originale effettuando test "semi open" consentendo anche test in loco. [10]

Per evitare reazioni irritative o falsi positivi, è consigliabile un periodo di attesa di 20 minuti prima dell'occlusione, eseguire test "semi open" o ridurre le concentrazioni dei test. Invece, per evitare falsi negativi, sono ammessi "use test" nelle pieghe del gomito o nella zona perioculare e patch test in loco sulle palpebre.[10]

In particolare, quando i patch test vengono applicati sul dorso, è possibile che si verifichino falsi negativi, poiché la cute è più spessa rispetto alle palpebre.

Anche l'immunosoppressione sistemica può sopprimere la reazione ai test allergologici epicutanei, con conseguenti falsi negativi.

Infine, ci sono limiti sul numero di allergeni che possono essere testati contemporaneamente. Pertanto, un patch test negativo non esclude la DAC, poiché l'allergene appropriato potrebbe non essere stato testato. [3]

Tabella 4. Serie standard SIDAPA 2023.

Sostanza	Percentuale
Profumi mix II	14%
Tiuram Mix	1%
Potassio bicromato	0,5%
Balsamo del Perù	25%
Fenilisopropil p-fenilendiamina	0,1%
Kathon CG®	0,02%*
p-Fenilendiamina base	1%
Lanolina alcoli	30%
Colofonia	20%
Neomicina solfato	20%
Mercaptobenzotiazolo Mix	2%
Resina epossidica	1%

Sostanza	Percentuale
Formaldeide	2%*
Mercaptobenzotiazolo	2%
Resina p-ter-butilfenolformaldeidica	1%
Nichel solfato	5%
Tixocortolo pivalato	1%
Profumi Mix sorbitan sesquioleato	8% + 5%
Dispersi Mix	6,6%
Parabeni Mix	16%
Caine Mix	10%
Cobalto cloruro	1%
Dimetilaminopropilamina	1%*
Budesonide	0,01%
Lyril	5%
Metilisotiazolinone	0,2%*
Sorbitan sesquioleato	20%
2-Idrossietil metacrilato	2%
Cocamidopropilbetaina	1%*
Sodio metabisolfito	1%
Benzisotiazolinone	0,1%
Compositae Mix II	5%
Vaselina	-

Tutte in vasellina eccetto le sostanze * in acqua

- Biopsia cutanea: di solito, la biopsia cutanea non è utile per la diagnosi della dermatite palpebrale. Poiché l'esame istopatologico mostra tipicamente cambiamenti aspecifici comuni alla maggior parte di dermatiti eczematose, ad esempio spongiosi (edema epidermico) e infiltrato linfocitario ed istiocitario nel derma, potrebbe non essere di aiuto nell'identificare una causa specifica. Se però un paziente ha una diagnosi incerta, non risponde al trattamento o se la sua condizione clinica peggiorasse, potrebbe essere eseguita una biopsia cutanea per escludere malattie del tessuto connettivo come la dermatomiosite o la malattia mista del tessuto connettivo.[38]

1.8 Terapia

La concomitanza frequente tra dermatiti palpebrali e disturbi oculari costituisce una sfida terapeutica significativa, che richiede spesso un approccio sinergico tra oculista e dermatologo al fine di garantire un trattamento completo e mirato. La gestione terapeutica condivisa si rivela essenziale per identificare le correlazioni tra le condizioni cutanee e oculari, consentendo la creazione di un piano terapeutico personalizzato ed efficace. L'attiva collaborazione, la condivisione approfondita di informazioni e l'approccio interdisciplinare emergono come elementi fondamentali per assicurare cure esaustive e mirate, contribuendo significativamente al miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da tali condizioni.

1.8.1 Igiene delle palpebre

La gestione iniziale conservativa include l'igiene oculare quotidiana. Vi sono evidenze recenti che dimostrano come l'igiene palpebrale di routine possa svolgere un ruolo nella prevenzione delle patologie palpebrali.

Essendo spesso condizioni croniche, l'educazione del paziente risulta essere una parte fondamentale della gestione. Molti pazienti sono complianti nella fase iniziale della terapia ma perdono progressivamente interesse non seguendo più le istruzioni per scomodità, dimenticanza e percezione di non aver più bisogno di effettuare la terapia. [39]

La pulizia delle palpebre, a causa della natura sensibile e sottile di questa area, deve tenere conto di fattori come la tollerabilità, la sensibilità e l'efficacia. Si consiglia di detergere delicatamente le palpebre per evitare irritazione mediante prodotti privi di conservanti, profumi, parabeni e ipoallergenici, poiché l'uso a lungo termine di conservanti può danneggiare la superficie oculare. La frequenza della pulizia palpebrale può variare da una a due volte al giorno. [39]

Inoltre, è importante rimuovere quotidianamente il make-up poiché diversi ingredienti presenti nei cosmetici possono influire sulla superficie oculare e causare irritazione ed infiammazione.[40]

1.8.2 Protezione da irritanti ed allergeni

Per i pazienti con diagnosi confermata di dermatite da contatto irritativa o allergica delle palpebre, l'identificazione accurata e l'evitamento di irritanti ed allergeni offrono la cura più semplice ed efficace, poiché il continuo sfregamento e prurito possono peggiorare i sintomi.

Ai pazienti con DAC dovrebbero essere fornite informazioni concise sugli allergeni da contatto rilevanti e dovrebbe essere fornita una documentazione formale in cui sono elencati i rispettivi allergeni, con possibilmente informazioni aggiuntive sulle fonti potenziali. È importante anche fornire informazioni sulla dichiarazione dell'International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI), che viene utilizzata per elencare gli ingredienti dei cosmetici dato che, talvolta, le abbreviazioni differiscono da quelle comunemente utilizzate per gli allergeni da contatto. [4]

Inoltre, per trovare prodotti sicuri, possono essere istruiti ad utilizzare programmi online gratuiti di evitamento degli allergeni come SkinSAFE [www.SkinSafeProducts.com] ed il Contact Allergen Management Program (CAMP) [www.ContactDerm.org]. [8]

1.8.3 Idratanti

L'idratazione svolge diversi ruoli fondamentali nel trattamento della cute, contribuendo alla riparazione della barriera cutanea danneggiata, riducendo la perdita transepidermica di acqua, mantenendo l'idratazione, attenuando xerosi e prurito associati, e riducendo il numero di ricadute e la necessità di corticosteroidi topici. [41]

Gli idratanti possono assumere diverse forme, come creme, unguenti, lozioni e gel. Nonostante ciò, nessuno studio ha dimostrato la superiorità di una preparazione idratante rispetto a un'altra. È importante evitare preparati topici contenenti allergeni noti, come profumi e lanolina. [41]

Gli idratanti possono essere suddivisi in tre classi principali:

- Umettanti: sono idratanti contenenti un ingrediente che attira molecole d'acqua dall'ambiente verso la pelle, aiutando a reidratare la superficie cutanea. Alcuni esempi includono glicerina, glicole propilenico, urea, acido lattico e acido ialuronico. Possono causare irritazione, infatti andrebbero applicati su pelle umida intatta. [41]
- Emollienti: contengono un ingrediente composto da lipidi e lubrificano la pelle riempiendo le crepe tra i corneociti desquamanti. Alcuni esempi sono colesterolo,

squalene, acidi grassi, alcoli e pseudo-ceramidi. Raramente possono causare DIC.[41]

- Occlusivi: questi idratanti creano un film idrofobico protettivo sulla pelle prevenendo la perdita di acqua transcutanea. Esempi di agenti occlusivi sono: petrolio, cera d'api, olio minerale, ossido di zinco. Tra gli effetti avversi si possono avere: follicolite, acne, allergia da contatto (lanolina). [41]

1.8.4 Corticosteroidi topici

Per convenzione, gli steroidi topici, in base alla loro efficacia terapeutica intrinseca, sono distinti in quattro classi di potenza [Tabella 5]: classe I (debole), II (media), III (potente), IV (molto potente):

Tabella 5. Classi di potenza dei corticosteroidi topici

Debole (classe I)	Idrocortisone acetato	0,5%
Media (classe II)	Metilprednisolone aceponato Desonide Fluorcortolone (basecaproato-pivalato) Betametasona valerato Difluprednato Aclometasona dipropionato	0,1% 0,05% e 0,1% 0,025% 0,05% 0,02% 0,05% (classe III se allo 0,1%)
Potente (classe III)	Mometasona furoato Idrocortisone butirrato Fluticasone propionato Idrocortisone aceponato Betametasona 17-valerato Betametasona dipropionato Difluocortolone valerato	0,1% 0,1% 0,05% 0,1% 0,1% (classe II se allo 0,05%) 0,1% 0,05% (classe II se allo 0,02%)
Molto potente (classe IV)	Clobetasolo propionato Difluocortolone valerato	0,05% 0,3%

L'uso per brevi periodi di corticosteroidi topici con un buon indice terapeutico (TIX), dato dal rapporto tra gli effetti desiderati misurati oggettivamente (effetto anti-eczema, vasocostrizione) e gli effetti indesiderati (atrofia cutanea, soppressione del cortisolo della corticale del surrene, potenziale allergenico), è raccomandato. I corticosteroidi topici come il metilprednisolone aceponato (classe di potenza II, Advantan®), il prednicarbato (classe di

potenza II, Dermatop®) ed il mometasone furoato (classe di potenza III, Ecural®), ad esempio, presentano un TIX di 2 e quindi un profilo di efficacia/effetti collaterali favorevole.[4]

Le pomate contenenti steroidi sono da preferire alle creme perché sono più facili da applicare e penetrano più efficacemente nella cute. Al fine di ridurre ulteriormente l'irritazione palpebrale e i microtraumatismi, è preferibile applicare la pomata tamponandola anziché strofinandola. [3]

Inoltre, uno studio retrospettivo ha dimostrato che la combinazione di antistaminici orali/ steroidi topici è più efficace nell'alleviare i sintomi della dermatite periorbitale rispetto ai soli steroidi topici; mentre, la combinazione steroidi topici/ antibiotici non risulta essere più efficace dei soli steroidi topici. [42]

1.8.4.1 Effetti collaterali

I tassi di assorbimento dei corticosteroidi topici variano a seconda della posizione anatomica e dello spessore dello strato corneo, con un assorbimento a livello palpebrale 300 volte maggiore rispetto a quello plantare. Questi tassi aumentano da 2 a 10 volte in caso di cute malata, come nell'eczema, a causa di una barriera epidermica difettosa.

Effetti collaterali locali cutanei come atrofia cutanea, dilatazione vascolare con formazione di teleangectasie, alterazioni del pigmento, follicolite, dermatite allergica da contatto, possono verificarsi con l'applicazione di corticosteroidi topici potenti su cute malata o sottile. [43]

Le complicanze oculari dovute ai corticosteroidi topici sono meno frequenti e possono includere glaucoma, cataratta ed infezioni (ad esempio: herpes simplex virus).

Sono stati proposti due meccanismi principali responsabili dello sviluppo di malattie oculari ovvero, l'assorbimento sistemico e l'assorbimento oculare attraverso la fessura palpebrale. Data l'assenza di altri effetti collaterali sistemici associati ai corticosteroidi topici, la seconda proposta è stata maggiormente accettata. [43]

L'applicazione prolungata di corticosteroidi topici (TCS) potenti nella zona periorbitale può portare a glaucoma e cataratta. Non è stato riportato né che i TCS deboli né che l'uso di TCS potenti applicati solo per giorni o settimane contribuiscano allo sviluppo di complicazioni oculari, ma solo l'applicazione prolungata di corticosteroidi topici (TCS) potenti nella zona periorbitale può portare a glaucoma e cataratta.

Le modifiche del cristallino indotte dagli steroidi sono caratterizzate da opacità subcapsulari posteriori diversamente da quelle causate dalle malattie atopiche che sono anteriori. [43]

I pazienti con patologie oculari note o a rischio elevato di complicanze oculari, come quelli con una storia personale o familiare di patologie oculari, diabete mellito, miopia elevata, che fanno un uso prolungato di TCS nella zona periorbitale, potrebbero essere a rischio aumentato di sviluppo di complicanze oculari e potrebbero trarre beneficio da una valutazione oftalmologica, specialmente se si verificano cambiamenti nella vista.

Ad esempio, i pazienti con glaucoma ad angolo aperto primario hanno una risposta vasocostrittiva aumentata ai corticosteroidi, suggerendo che potrebbero essere più suscettibili ai loro effetti. [43]

Invece, l'applicazione di TCS sulla cute non periorbitale non sembra contribuire a problemi oculari, a meno che siano TCS potenti e vengano utilizzati su vaste aree cutanee per periodi prolungati. [43]

Per concludere, gli effetti collaterali sistemici dei TCS sono rari e richiedono quantità molto elevate di TCS potenti per periodi prolungati. [43]

1.8.5 Inibitori topici della calcineurina

L'unica indicazione approvata per gli inibitori della calcineurina è il trattamento della dermatite atopica. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori topici della calcineurina nel trattamento della dermatite da contatto periorbitale, dermatite irritativa da contatto, dermatite seborroica, rosacea, psoriasi facciale ed intertrigine che però risultano ancora essere off-label. [4]

La revisione Cochrane del 2007 “pimecrolimus topico per l'eczema”, comprendente 31 studi (n = 8019 pazienti), ha dimostrato che pimecrolimus era superiore negli studi a breve termine (≤ 6 settimane) e a lungo termine (≥ 6 mesi) per il trattamento della dermatite atopica nel ridurre le lesioni cutanee eczematose e nel migliorare la qualità della vita rispetto al veicolo.[44] Tuttavia, pimecrolimus si è rivelato significativamente meno efficace dei corticosteroidi topici moderatamente o altamente potenti (triamcinolone acetone 0,1%, betametasone valerato 0,1%) o del tacrolimus 0,1%. Inoltre, il pimecrolimus è disponibile solo in una crema contenente il glicole propileno, un allergene di contatto moderatamente frequente. [8]

Il tacrolimus è un'alternativa adatta all'uso cronico di steroidi. La sicurezza e l'efficacia dell'unguento di tacrolimus allo 0,1% (Protopic®) nel trattamento della dermatite atopica delle palpebre sono state valutate in uno studio "in aperto" condotto su 21 pazienti con dermatite da moderata a grave alle palpebre. Di questi 21 pazienti, 20 hanno ricevuto il farmaco in studio e sono stati seguiti nel corso dello studio. I pazienti hanno applicato l'unguento di tacrolimus allo 0,1% due volte al giorno per 8 settimane e sono stati seguiti per altre 2 settimane dopo l'ultimo giorno di trattamento. Durante lo studio è stata osservata un miglioramento sia dei segni che dei sintomi della dermatite delle palpebre. Un totale del 80% dei pazienti (16/20) ha sperimentato un miglioramento evidente. Gli eventi avversi si sono limitati a bruciore e prurito locali dopo le prime applicazioni del farmaco in studio. Dei 20 pazienti, 12 hanno riportato bruciore (60%), e 5 prurito (25%). Non c'è stato un aumento statisticamente significativo della pressione intraoculare (PIO) durante lo studio rispetto al basale. Inoltre, nessuno dei pazienti ha sviluppato cataratta o glaucoma durante lo studio.[45]

Quindi, l'unguento di tacrolimus allo 0,1% potrebbe essere un'opzione di trattamento sicura ed efficace per i pazienti con dermatite da moderata a grave delle palpebre [45] nelle forme croniche per ridurre il tasso di recidiva e per risparmiare lo steroide.

Studi sugli animali hanno mostrato un aumento della cancerogenesi indotta dai raggi UV dopo l'applicazione topica di inibitori della calcineurina; ciò non è stato confermato nell'uomo, tuttavia si raccomandano misure protettive contro l'esposizione alla luce solare secondo le linee guida pertinenti. [4]

1.8.6 Antistaminici sistemici

Gli antistaminici sono stati usati per decenni nel tentativo di alleviare il prurito nei pazienti con dermatiti, psoriasi e rosacea. I pazienti, infatti, si lamentano del prurito come di un peso che influisce profondamente sulla loro qualità di vita. La risposta più caratteristica al prurito è il riflesso di grattamento: un'attività motoria più o meno volontaria, spesso subconscia, per contrastare il prurito con stimoli leggermente dolorosi. Tuttavia, il beneficio di un sollievo a breve termine dal prurito, attraverso questo riflesso di grattamento, è contrastato dal danneggiamento simultaneo dello strato epidermico che porta ad un aumento della perdita transepidermica di acqua e secchezza, il che a sua volta provoca un ciclo di prurito e grattamento. [46]

Numerosi studi hanno dimostrato che, tra le varie dermatiti, quella maggiormente collegata ad una liberazione di istamina sia l'orticaria acuta e cronica, mentre nelle altre dermatiti come dermatite atopica, psoriasi, dermatite seborroica ecc. l'istamina non sia la causa scatenante e quindi gli antistaminici abbiano una scarsa utilità. [47]

L'uso intermittente a breve termine di antistaminici sedativi di prima generazione (come l'idrossizina, la clemastina fumarata e il dimetindene maleato) può essere benefico nel caso di disturbi del sonno legati al prurito, ma non dovrebbe sostituire la gestione della dermatite con terapie locali. [46]

Gli effetti collaterali comuni degli antistaminici includono sedazione indesiderata (nelle formulazioni non sedative) e sintomi anticolinergici (xerostomia, visione offuscata, tachicardia). [46]

Anche gli antagonisti del recettore degli oppioidi naltrexone e nalmefene possono ridurre il prurito nei pazienti, ma non sono raccomandati per il trattamento di routine del prurito, così come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina paroxetina e fluvoxamina.[48]

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

La dermatite delle palpebre è una manifestazione cutanea acuta, cronica o recidivante che può annoverare svariate cause e avere un considerevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti.

Le palpebre costituiscono una delle aree di minore spessore della cute e maggiore abbondanza delle ghiandole sebacee, e sono continuamente esposte a contaminanti esterni. Sono pertanto molto comuni fenomeni irritativi (dermatite irritativa da contatto - DIC) e allergici. In particolare, i cosmetici e i prodotti per l'igiene personale e numerosi allergeni aerotrasportati, ma anche farmaci per uso topico e colliri sono frequentemente causa di dermatite allergica da contatto (DAC) in questa sede specifica. Inoltre, le palpebre rappresentano la sede elettiva di numerose dermatosi infiammatorie a carattere cronico recidivante, quali la psoriasi, la dermatite seborroica e, in particolare, la dermatite atopica. In quest'ultima condizione, sulla palpebra insorgono tipiche lesioni, compatibili con gli aspetti clinici dell'eczema cronico, soprattutto nei pazienti adolescenti e adulti, con un'incidenza che aumenta con l'età dei soggetti affetti.

L'impatto visivo delle alterazioni cutanee, il prurito e la sensazione di bruciore che frequentemente accompagnano queste condizioni patologiche hanno notevoli ripercussioni sulla quotidianità dei pazienti affetti. Inoltre, la multifattorialità della dermatite palpebrale e la necessità di ridurre il più possibile l'utilizzo dei corticosteroidi in questa sede ne complica notevolmente il trattamento.

In questo contesto è quindi di fondamentale importanza l'identificazione di prodotti topici (emollienti e detergenti) che consentano una rapida regressione delle manifestazioni cliniche e che possano essere ben tollerati anche da pazienti portatori di polisensibilizzazioni e/o di patologie cutanee infiammatorie croniche.

Questo studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'utilizzo a scopo preventivo e terapeutico coadiuvante di Rilastil Difesa® crema contorno occhi e palpebre nella dermatite palpebrale.

Sono stati arruolati soggetti affetti da DIC e DAC o da localizzazioni alle palpebre di dermatiti infiammatorie cronico-recidivanti (psoriasi, dermatite seborroica, dermatite atopica), con indicazione al trattamento con emollienti topici.

Rilastil Difesa® crema contorno occhi e palpebre è una crema lenitiva ed emolliente indicata nei soggetti con pelle sensibile, reattiva e a tendenza allergica nella zona perioculare e palpebrale.[49]

L'azione terapeutica è attribuita principalmente all'estratto di amamelide e al trealosio. [49]
L'amamelide, nota per la sua ricchezza in tannini solubili, favorisce la stabilizzazione delle membrane cellulari dell'epidermide, contribuendo al mantenimento dell'integrità strutturale cutanea e riducendo secchezza, eritemi ed irritazioni. Il trealosio agisce come un efficace agente idratante, avvolgendo le molecole d'acqua e creando un film protettivo sulla superficie cutanea. Tale film svolge un ruolo fondamentale nel mantenere l'idratazione dell'epidermide e nel proteggerla dai danni provocati dai radicali liberi.

È senza profumazione, ipoallergenica, non comedogena e testata per i metalli pesanti (nickel, cromo, cobalto, palladio mercurio).[49]

Va applicata due volte al giorno (mattino e sera) nella zona perioculare con un leggero massaggio sino a completo assorbimento. [49]

INCI: Aqua • Caprylic/ capric Triglyceride • Glycerin • Pentylene glycol • Trehalose • Hydroxyethyl Cellulose • Plukenetia Volubilis Seed Oil • Methylpropanediol • Arachidyl alcohol • Hamamelis Virginiana (Witch Hazel) Bark/Twig Extract • Behenyl Alcohol • Arachidyl Glucoside. [49]

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio di tipo prospettico, monocentrico, randomizzato, in cieco, controllato, a gruppi paralleli, in una coorte di soggetti affetti da dermatite palpebrale di diversa natura presso la S.C.D.U. di Dermatologia dell'A.O.U. Maggiore della Carità di Novara tra il 1° Novembre 2022 e il 31 Maggio 2023. La randomizzazione, così come la valutazione statistica dei risultati, è stata effettuata dal dipartimento di Statistica Medica dell'Università del Piemonte Orientale. I soggetti sono stati arruolati (T0) e seguiti nel tempo dopo due (T1) e quattro (T2) settimane dall'avvio del trattamento.

Il prodotto in studio (Rilastil Difesa® crema contorno occhi e palpebre) è stato distribuito al momento dell'arruolamento dei pazienti. Al gruppo di soggetti controllo è stato fornito il prodotto da applicare costituito dai soli eccipienti della crema. I prodotti sono stati confezionati in tubi identici, in modo da non rendere possibile al soggetto in trattamento l'identificazione del prodotto in essi contenuto.

Dopo firma del consenso informato si è proceduto a:

- raccogliere i dati anagrafici relativi al paziente (garantendo comunque l'anonimato tramite identificazione del paziente con codice alfanumerico);
- valutare le caratteristiche cliniche della dermatite e documentazione fotografica al T0;
- valutare l'impatto dell'eczema palpebrale sulla qualità di vita al T0 tramite il questionario Dermatology Life Quality Index (DLQI);
- valutare segni e sintomi specifici e la gravità degli stessi.

Dopo aver effettuato la randomizzazione che ha assegnato ciascun soggetto ad uno dei due gruppi (trattamento o controllo) ed aver fornito i prodotti in studio ai pazienti, sono stati istruiti circa le modalità di utilizzo (detersione 1 volta al giorno, applicazione del topico 2 volte al giorno per 4 settimane).

La rivalutazione dei segni e sintomi correlati alla dermatite palpebrale, il calcolo dei punteggi ad essi correlati e l'acquisizione della relativa documentazione fotografica è stata effettuata a T1 (dopo 2 settimane dall'avvio del trattamento) e a T2 (dopo 4 settimane). In

concomitanza con tali valutazioni sono stati somministrati nuovamente ai pazienti i questionari relativi all'impatto della dermatite sulla qualità della vita.

3.2 Criteri di inclusione

Criteri di inclusione:

- età superiore a 18 anni;
- firma del consenso informato;
- pazienti in grado di comprendere e rispondere ai questionari previsti dallo studio;
- pazienti in grado di comprendere la modalità di applicazione della crema, che doveva essere effettuata autonomamente al proprio domicilio, e in grado di garantire la regolarità dei controlli.

Criteri di esclusione:

- assenza di consenso alla partecipazione;
- assenza di segni clinici compatibili con dermatite palpebrale;
- incapacità di comprensione dei questionari e impossibilità di applicazione autonoma del prodotto;
- mancata garanzia di regolarità nei controlli.

Dopo l'arruolamento dei pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, sono stati randomizzati in due gruppi (trattamento e controllo) in un rapporto 1:1 attraverso l'uso di sequenze casuali con larghezze di blocco di 4 e/o 6.

Le liste sono state preparate separatamente dallo statistico di riferimento che le ha caricate su RedCap (applicativo in uso presso l'Università del Piemonte Orientale) garantendo l'imparzialità degli operatori. Una volta che il modulo è stato compilato dallo sperimentatore ed il soggetto ha soddisfatto i criteri di inclusione dello studio, è apparso automaticamente un campo che lo ha allocato casualmente ai gruppi di studio.

3.3 Raccolta dei dati e follow-up dei pazienti

I dati relativi a ciascun paziente sono stati raccolti in un database costruito tramite l'applicativo RedCap che assicura la privacy secondo la norma vigente. Nel database sono stati inseriti i dati anagrafici, anamnestici, clinici di ogni singolo paziente, riferiti al baseline (T0) e alle successive rivalutazioni (T1-T2).

Le caratteristiche indagate al baseline comprendevano:

- sesso;
- età;
- attività lavorativa, con particolare riferimento alle attività implicanti contatto con irritanti ambientali/allergeni volatili;
- diagnosi (es. psoriasi, dermatite atopica, rosacea, DIC/DAC, dermatite seborroica);
- presenza di comorbilità atopiche (asma allergico, rinite allergica, congiuntivite allergica, allergie note);
- tempo dall'esordio della dermatite, in particolare se < 1 mese, tra 1 e 6 mesi, > 6 mesi;
- comparsa di manifestazioni simili in passato;
- utilizzo di topici e, in caso di risposta affermativa, di che tipo (crema cortisonica, emollienti, crema antibiotica, crema antibiotica + cortisone, detergenti, altro);
- frequenza dei lavaggi quotidiani del volto;
- tipologia di detergente viso utilizzato normalmente;
- pregressa visita dermatologica per tale problematica;
- presenza di edema palpebrale;
- presenza di vescicolazione palpebrale;
- tipo di dermatite palpebrale (monolaterale o bilaterale);
- localizzazione (sovra-palpebrale, sotto-palpebrale, entrambi);
- estensione totale palpebrale (0%, 1-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100%).

Inoltre, al baseline (T0) è stata effettuata documentazione fotografica e sono state eseguite valutazioni dermatologiche utilizzando i seguenti indicatori:

- DLQI (Dermatology Life Quality Index), stima l'impatto che le patologie cutanee hanno sulla qualità di vita dei pazienti negli ultimi sette giorni. Il punteggio assume valori compresi tra 0 (nessun effetto sulla vita del paziente) e 30 (effetto estremamente significativo sulla vita del paziente). [Allegato 1]
- OSDI (Ocular surface index), valuta la gravità della secchezza oculare ed il suo effetto sulla vista, con punteggi da 0 a 100, dove punteggi più alti indicano una maggiore disabilità. [Allegato 2]
- NRS-itch (Numerical rating scale), misura l'intensità del prurito su una scala da 0 (nessun prurito) a 10 (prurito peggiore immaginabile). [Allegato 3]
- EDSI (Eyelid Dermatitis Severity Index), valuta la dermatite delle palpebre in termini di eritema, papule e desquamazione. Il punteggio va da 0 a 9; i pazienti con valori di EDSI compresi tra 0.5 e 2.5 presentano una forma lieve, da 3 a 5.5 una forma moderata, mentre valori superiori a 6 indicano una dermatite palpebrale grave. [Allegato 4]

I pazienti sono stati rivalutati in sede ambulatoriale a distanza di 2 (T1) e 4 (T2) settimane dal baseline. Durante tali visite si è effettuata documentazione fotografica per il confronto e si sono raccolte le seguenti informazioni:

- presenza di edema palpebrale;
- presenza di vescicolazione palpebrale;
- tipo di dermatite palpebrale (monolaterale o bilaterale);
- localizzazione (sovra-palpebrale, sotto-palpebrale, entrambi);
- estensione totale palpebrale (0%, 1-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100%);
- aderenza alla terapia (nessuna, <30%, 30-70%, >70%);
- rivalutazione del punteggio clinico EDSI; [Allegato 4]
- risultati dei questionari compilati dai pazienti (DLQI, OSDI); [Allegati 1; 2]
- punteggio attribuito all'intensità del prurito tramite la scala NRS-itch; [Allegato 3].

3.4 Analisi statistica

È stata condotta un'analisi descrittiva considerando le variabili nel complesso e separatamente per i due gruppi di trattamento. Le variabili qualitative sono state presentate attraverso frequenze assolute e percentuali, mentre quelle di natura quantitativa sono state presentate, a seconda del caso, attraverso media e deviazione standard o range mediano e interquartile. Per valutare se la randomizzazione ha funzionato correttamente, sono stati eseguiti il test del chi-quadrato o test esatto di Fisher e il T-test o l'alternativa non parametrica, senza riportare il valore del p-value.

Per valutare possibili differenze in termini di risultati dermatologici, sono stati confrontati i valori ottenuti a T1 e T2 rispetto al basale, in maniera separata per i due gruppi (trattamento e controllo), utilizzando test parametrici e non parametrici.

Per le variabili categoriche sono state considerate quelle che hanno avuto un miglioramento (riduzione di eczema, vescicolazione, estensione, dermatite da bilaterale a unilaterale, localizzazione da sopra e sotto-palpebrale a sotto-palpebrale o sopra-palpebrale).

Invece, per i dati numerici continui (DLQI, OSDI, NRS-itch, EDSI), è stata calcolata la variazione del punteggio nel tempo e sono state eseguite rappresentazioni grafiche.

Inoltre, per considerare tutte le misurazioni nel tempo, sono stati utilizzati modelli per misure ripetute: ogni punteggio clinico è stato utilizzato come risultato in un modello separato ed il tempo e il trattamento sono stati utilizzati come covariate.

È stato considerato significativo un p-value di 0.005 (a due code) e tutte le analisi sono state condotte utilizzando l'approccio Intention-to-treat. Le analisi sono state condotte utilizzando il software SAS, versione 9.4.

4. RISULTATI

4.1 Popolazione in esame

La popolazione in esame consta di 30 soggetti, di cui 16 inclusi nel gruppo trattamento e 14 nel gruppo controllo [Figura 17]; un paziente, appartenente al gruppo controllo, è stato perso all'ultima visita del follow-up (T2).

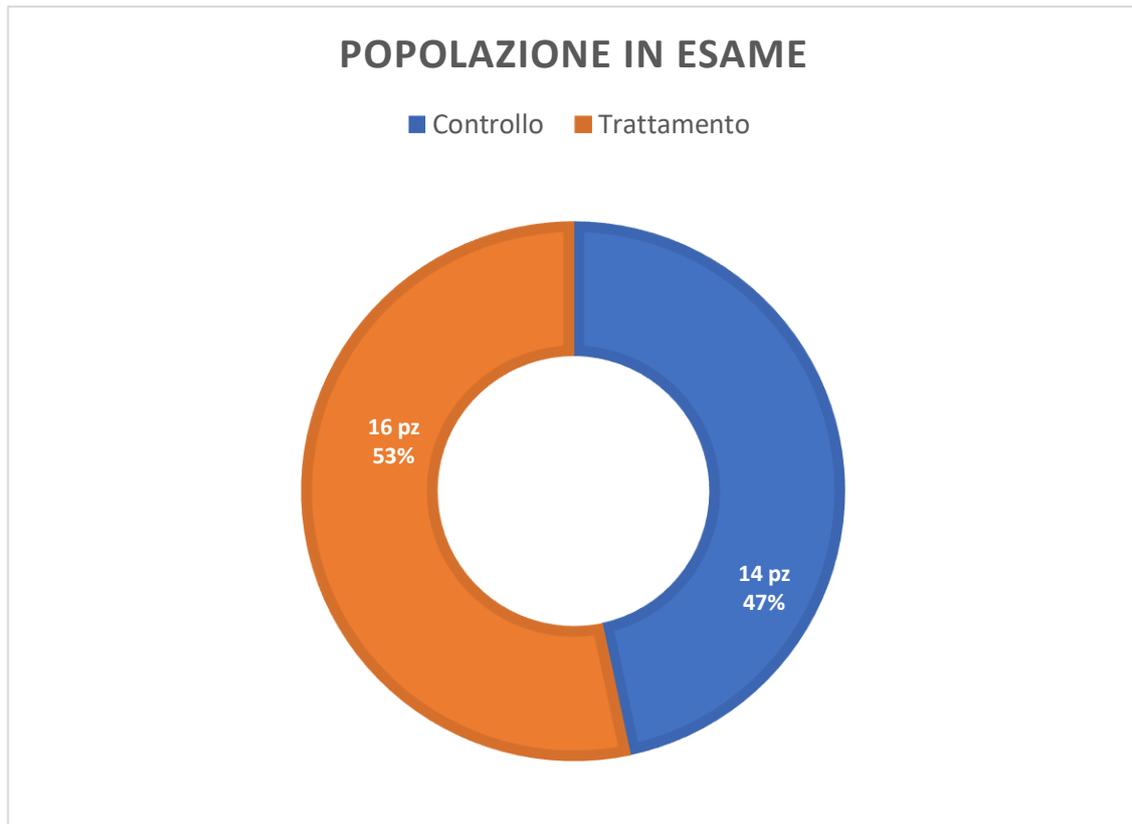


Figura 17. Popolazione in esame suddivisa in gruppi controllo e trattamento.

La maggior parte dei soggetti in studio [Tabella 6] è di sesso femminile (n= 20, 66.67%). L'età media, considerata al momento dell'arruolamento, è di 46.21 [DS 18.20] anni; il valore minimo è 19 anni, quello massimo 84.

Riguardo all'occupazione lavorativa, 5 pazienti svolgono attività implicanti contatti con irritanti ambientali o allergeni volatili.

Variabili	Valori	Totale (n=30)	Controllo (n=14)	Trattamento (n=16)
Sesso	Maschi	10 (33.33%)	5 (35.71%)	5 (31.25%)
	Femmine	20 (66.67%)	9 (64.29%)	11 (68.75%)
Età				
Media (DS)		46.21 (18.20)	43.46 (19.92)	48.61 (16.83)
Mediana [Q1-Q3]		45.87 [31.77; 60.98]	47.97 [23.10; 60.98]	44.23 [34.71; 59.14]
Esposizione professionale	Si	5 (16.67%)	2 (14.29%)	3 (18.75%)

Tabella 6. Variabili socio-demografiche del campione in studio.

Come si evince dalla Tabella 7, la maggior parte dei pazienti reclutati ha avuto una precedente diagnosi di dermatite atopica (DA) (21 pazienti, 72.41%) o di dermatite da contatto irritativa o allergica (DIC/DAC) (8 pazienti, 27.59%).

Dall'analisi dei dati sulla presenza di comorbilità atopiche concomitanti, è emerso che la maggioranza è affetta da allergie (14 pazienti, 46.67%) e da rinite allergica (10 pazienti, 33.33%); in particolare, tra le allergie, 10 sono alimentari, 10 legate all'ambiente, 3 sono da contatto.

In passato, 22 pazienti (78.57%) hanno riportato manifestazioni cutanee simili a quelle presentate al momento dell'arruolamento e 23 pazienti (76.67%) soffrono di dermatite da più di 6 mesi.

Tra i trattamenti topici [Figura 18] utilizzati prima dell'arruolamento sono emersi emollienti (22 soggetti), crema cortisonica (16 soggetti), crema antibiotica + cortisone (5 soggetti), detergenti delicati (5 soggetti) e un altro prodotto topico non specificato. Inoltre, la frequenza dei lavaggi quotidiani del volto è ≥ 2 nella maggior parte dei soggetti (24 soggetti).

Infine, la maggior parte dei pazienti (25 soggetti) si è precedentemente sottoposto a visite dermatologiche per il medesimo motivo.

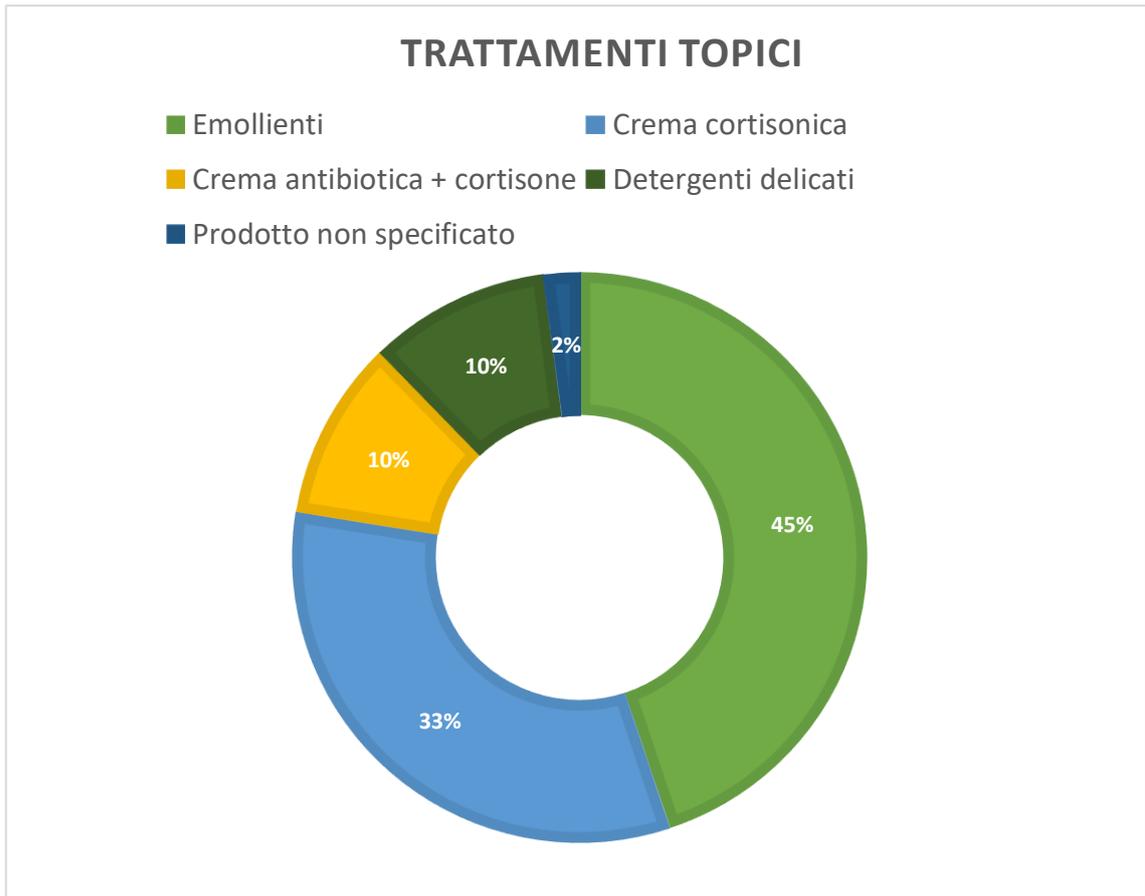


Figura 18. Trattamenti topici utilizzati prima dell'arruolamento.

Variabili	Valori	Totale (n=30)	Controllo (n=14)	Trattamento (n=16)
Diagnosi	Dermatite atopica	21 (72.41%)	12 (85.71%)	9 (60%)
	DIC / DAC	8 (27.59%)	2 (14.29%)	6 (40%)
Comorbilità	Asma allergico	7 (23.33%)	4 (28.57%)	3 (18.75%)
	Rinite allergica	10 (33.33%)	8 (57.14%)	2 (12.50%)
	Congiuntivite allergica	4 (13.33%)	2 (14.29%)	2 (12.50%)
	Allergie note	14 (46.67%)	8 (57.14%)	6 (37.50%)
Insorgenza dermatite	< 6 mesi	7 (23.33%)	2 (14.29%)	5 (31.25%)
	6+ mesi	23 (76.67%)	12 (85.71%)	11 (68.75%)
Lesioni precedenti	Si	22 (78.57%)	12 (92.31%)	10 (66.67%)
Trattamenti topici	Si	26 (89.66%)	12 (92.31%)	14 (87.50%)
Frequenza dei lavaggi quotidiani del volto	0-1	6 (20%)	2 (14.29%)	4 (25%)
	2+	24 (80%)	12 (85.71%)	12 (75%)
Precedente visita dermatologica	Si	25 (83.33%)	12 (85.71%)	13 (81.25%)

Tabella 7. Statistica descrittiva del campione in studio.

4.2 Caratteristiche cliniche al baseline

Al baseline (T0), la dermatite palpebrale era di tipo bilaterale [Figura 19] in 23 pazienti (76.67%) e nel 83.33% dei casi (25 pazienti) aveva localizzazione sia sovra- che sotto-palpebrale [Figura 20]. Undici soggetti (36.67%) presentavano lesioni con estensione totale > 75% dell'intera superficie palpebrale [Figura 21].

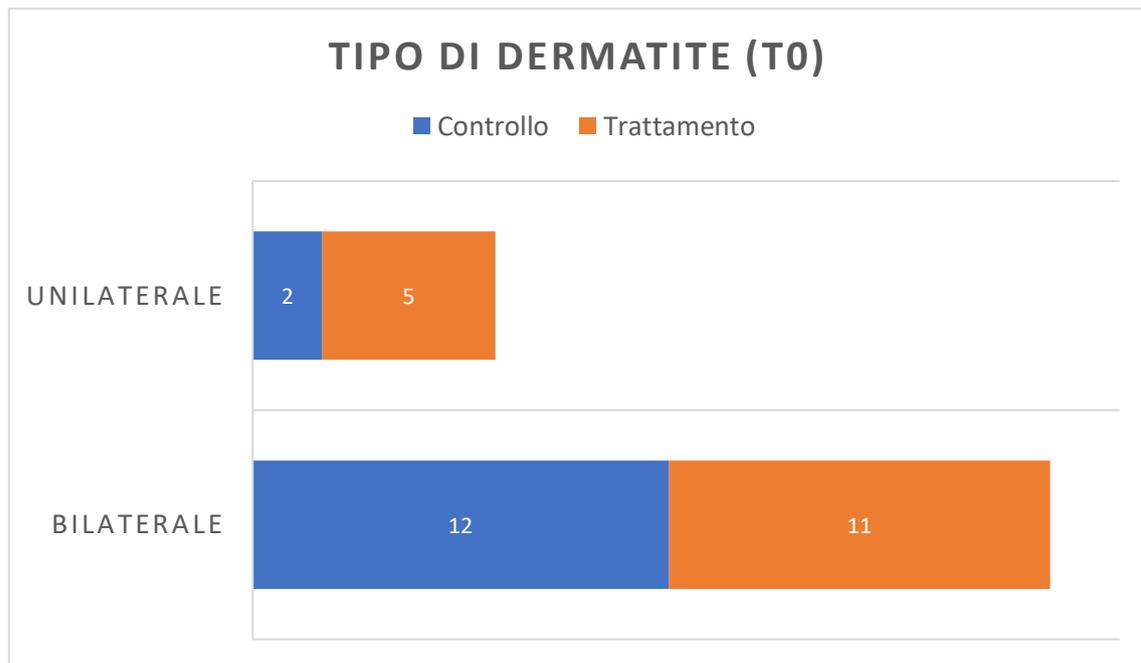


Figura 19. Tipo di dermatite a T0 in gruppi controllo e trattamento.

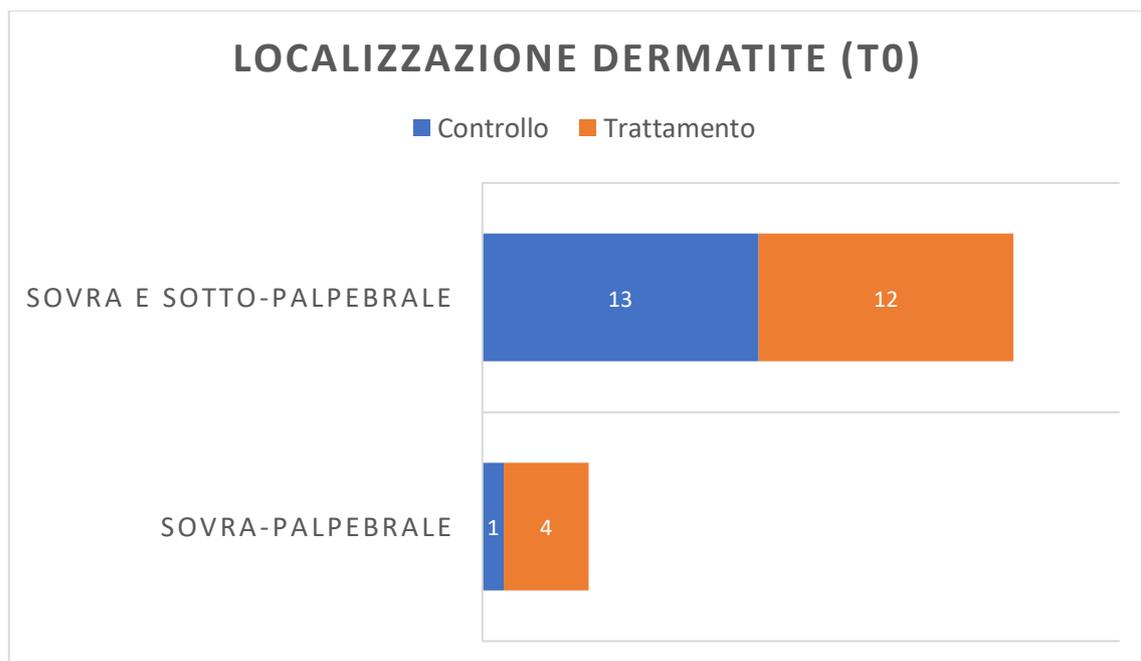


Figura 20. Localizzazione dermatite a T0 in gruppi controllo e trattamento.

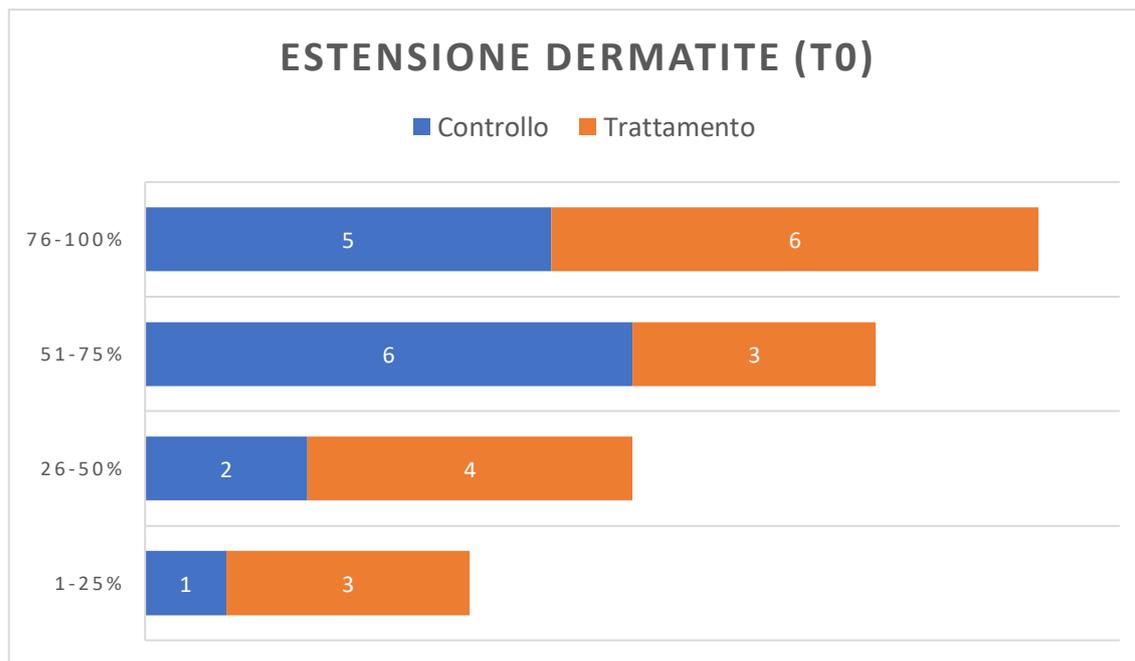


Figura 21. Estensione dermatite a T0 in gruppi controllo e trattamento.

Per quanto riguarda i segni clinici della dermatite palpebrale, sono stati valutati separatamente edema e vescicolazione [Figura 22], poiché questi segni non sono inclusi nel punteggio EDSI, che invece prende in considerazione eritema, presenza di papule e desquamazione. Al T0, 12 soggetti (40%) presentavano edema, mentre la vescicolazione era presente solo in 5 pazienti (16.67%).

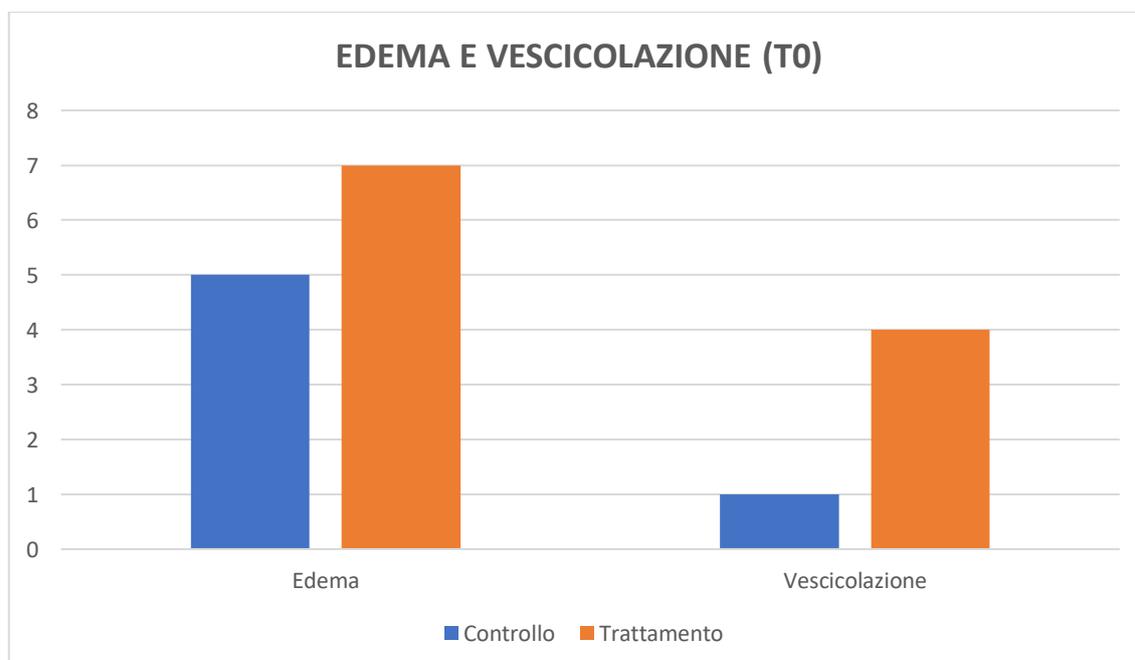


Figura 22. Edema e vescicolazione a T0 in gruppi controllo e trattamento.

Il punteggio EDSI [Tabella 8] mostrava una media del punteggio totale di 4.73 (intervallo 0-9) ed una media di 2.17 (intervallo 0-3) per l'eritema. Questi valori erano leggermente più alti nel gruppo trattamento rispetto al gruppo controllo. Gli altri segni (papule e desquamazione) erano meno rappresentati.

Inoltre, sono state calcolate la media e la mediana dei questionari (DLQI, OSDI) compilati dai pazienti all'arruolamento; al prurito è stato attribuito un valore compreso tra 0 e 10 utilizzando la scala NRS-itch ed è stata calcolata anche per quest'ultimo media e mediana.

Non è stata osservata alcuna differenza statistica ($p\text{-value} > 0.10$) tra le caratteristiche demografiche e cliniche nei gruppi di trattamento e controllo, indicando che la randomizzazione ha funzionato correttamente (i $p\text{-value}$ non sono riportati nella Tabella 8).

Variabili	Valori	Totale (n=30)	Controllo (n=14)	Trattamento (n=16)
DLQI	Media (DS)	5.90 (5.76)	6.21 (4.92)	5.63 (6.56)
	Mediana [Q1-Q3]	4.00 [1.00;10.00]	5.50 [1.00;10.00]	3.00 [1.00;8.50]
OSDI	Media (DS)	23.26 (18.99)	21.19 (16)	25.08 (21.62)
	Mediana [Q1-Q3]	22.92 [6.25;35.42]	19.79 [6.25;29.17]	22.92 [9.38;37.50]
NRS-itch	Media (DS)	5.97 (3.12)	5.79 (3.45)	6.13 (2.90)
	Mediana [Q1-Q3]	7.00 [5.00;8.00]	6.00 [3.00;8.00]	7.00 [5.00;8.00]
EDSI eritema	Media (DS)	2.17 (0.81)	2.21 (0.70)	2.13 (0.92)
	Mediana [Q1-Q3]	2.00 [1.50;3.00]	2.00 [1.50;3.00]	2.25 [1.25;3.00]
EDSI papule	Media (DS)	1.05 (1.02)	0.86 (1.01)	1.22 (1.03)
	Mediana [Q1-Q3]	0.50 [0.50;1.50]	0.50 [0.00;1.00]	0.50 [0.50;2.25]
EDSI desquamazione	Media (DS)	1.52 (0.96)	1.46 (0.99)	1.56 (0.96)
	Mediana [Q1-Q3]	1.50 [0.50;2.00]	1.50 [0.50;2.00]	1.50 [0.50;2.25]
EDSI totale	Media (DS)	4.73 (2.41)	4.54 (2,44)	4.91 (2.45)
	Mediana [Q1-Q3]	4.00 [3.50;7.50]	3.75 [3.50;5.50]	4.00 [3.00;7.50]

Tabella 8. Media e mediana dei punteggi dermatologici a T0.

4.3 Risposta al trattamento

Come mostrato nella Tabella 9, è stata osservata una riduzione dell'estensione totale della dermatite palpebrale in 13 pazienti (43.33%) a T1 rispetto a T0 e in 15 pazienti (53.57%) a T2 rispetto a T0, con risultati sovrapposti tra i due gruppi (trattamento e controllo).

Nessun paziente è migliorato passando da dermatite bilaterale a unilaterale; rispetto a T0 abbiamo osservato, a T1 in 2 pazienti (6.90%), ed a T2 in 5 pazienti (17.24%), una riduzione della localizzazione (da sopra e sotto-palpebrale a solo sopra-palpebrale), con risultati leggermente migliori nel gruppo trattamento rispetto al gruppo controllo (18.75% vs 15.38%), anche se non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Pochi soggetti hanno ottenuto un miglioramento in termini di riduzione dell'edema (2 soggetti, 6.67% a T1 e 4 soggetti, 13.79% a T2, rispetto a T0) e della vescicolazione (3 soggetti, 10.34% a T1 e 3 soggetti, 10.34% a T2, rispetto a T0); per il parametro "edema" non sono state osservate differenze tra i gruppi trattamento e controllo, mentre per il parametro "vescicolazione" è stata osservata una riduzione solo nei pazienti appartenenti al gruppo trattamento.

Variabili	Totale (n=30)	Controllo (n=14)	Trattamento (n=16)	p-value
	Variazione T1 vs T0			
Edema	2 (6.67%)	1 (7.14%)	1 (6.25%)	>0.999
Vescicolazione	3 (10.34%)	0	3 (18.75%)	0.23153
Tipo di dermatite	0	0	0	
Posizione	2 (6.90%)	1 (7.69%)	1 (6.25%)	>0.999
Estensione	13 (43.33%)	6 (42.86%)	7 (43.75%)	>0.999
	Variazione T2 vs T0			
Edema	4 (13.79%)	2 (15.38%)	2 (12.5%)	>0.999
Vescicolazione	3 (10.34%)	0	3 (18.75%)	>0.999
Tipo di dermatite	0	0	0	
Posizione	5 (17.24%)	2 (15.38%)	3 (18.75%)	>0.999
Estensione	15 (53.57%)	7 (58.33%)	8 (50%)	0.71768

Tabella 9. Variazione nel tempo. Percentuale assoluta e relativa di miglioramento da T1 a T0 e da T2 a T0. I risultati sono riportati complessivamente e separatamente per i gruppi controllo e trattamento. Il p-value è ottenuto mediante il test del chi-quadrato o test esatto di Fisher.

Riguardo ai punteggi dermatologici, come mostrato nella Tabella 10, complessivamente i pazienti di entrambi i gruppi hanno registrato un miglioramento, poiché le differenze tra T1 e T0 e tra T2 e T0 erano negative. Una riduzione leggermente maggiore per DLQI (-1.06 al T1, -2.75 al T2), gravità della malattia (EDSI) (-1.03 al T1, -1.81 al T2) e prurito (NRS-itch) (-1.27 al T1 e -2.38 al T2) è stata osservata nel gruppo trattamento. Il punteggio in cui è stata riscontrata la maggior riduzione dopo il trattamento è stato l'OSDI (-6.20 al T1 e -4.51 al T2).

Variabili	Totali	Controllo	Trattamento	p-value
	Differenza T1 vs T0			
DLQI	-0.63 (3.77)	-0.14 (3.63)	-1.06 (3.96)	0.515
OSDI	-3.89 (11.08)	-1.24 (10.20)	-6.20 (11.61)	0.2275
NRS-itch	-0.97 (2.47)	-0.64 (1.91)	-1.27 (2.94)	0.5069
EDSI totale	-0.9 (2.39)	-0.75 (2.73)	-1.03 (2.14)	0.7543
	Differenza T2 vs T0			
DLQI	-2.24 (4.52)	-1.62 (3.20)	-2.75 (5.42)	0.5118
OSDI	-3.81 (8.99)	-2.94 (6.83)	-4.51 (10.60)	0.6489
NRS-itch	-1.96 (2.93)	-1.54 (3.10)	-2.38 (2.81)	0.4732
EDSI totale	-1.52 (2.66)	-1.15 (2.98)	-1.81 (2.43)	0.5173

Tabella 10. Variazione nel tempo. Media e deviazione standard della differenza di punteggio nel tempo (T1 rispetto a T0 e T2 rispetto a T0). I risultati sono riportati complessivamente e separatamente per i gruppi controllo e trattamento. Il p-value è ottenuto mediante il t-test.

Nella Tabella 11 (media) e Tabella 12 (mediana), sono riportati anche i p-value ottenuti confrontando separatamente, i T1 rispetto a T0, e i T2 rispetto ai T0, per il gruppo trattamento e il gruppo controllo in termini di punteggi clinici dermatologici. È interessante notare che i p-value nel gruppo trattamento siano inferiori ed abbiano raggiunto la significatività statistica per OSDI (T1 rispetto a T0 e T2 rispetto a T0), NRS-itch e DLQI (T2 rispetto a T0) ed EDSI (T2 rispetto a T0), indicando che è stata osservata una significativa riduzione nel tempo nel gruppo trattamento sia considerando la media sia la mediana.

Variabile	Controllo	Trattamento
T1 vs T0, p-value		
DLQI	0.8853	0.2998
OSDI	0.6556	0.0495
NRS-itch	0.2291	0.1173
EDSI totale	0.3227	0.0731
T2 vs T0, p-value		
DLQI	0.0940	0.0606
OSDI	0.1461	0.1093
NRS-itch	0.0987	0.0100
EDSI totale	0.1882	0.0092

Tabella 11. Il p-value è ottenuto confrontando i valori medi per T1 rispetto a T0 e T2 rispetto a T0, separatamente per gruppi controllo e trattamento.

Variabile	Controllo	Trattamento
T1 vs T0, p-value		
DLQI	>0.999	0.3062
OSDI	0.4443	0.0410
NRS-itch	0.2813	0.1836
EDSI totale	0.1436	0.0754
T2 vs T0, p-value		
DLQI	0.1289	0.0699
OSDI	0.1445	0.0277
NRS-itch	0.1318	0.0146
EDSI totale	0.1201	0.0128

Tabella 12. Il p-value è ottenuto confrontando i valori della mediana per T1 rispetto a T0 e T2 rispetto a T0, separatamente per gruppi controllo e trattamento.

Infine, è stato eseguito un modello a misure ripetute considerando come risultato i punteggi dermatologici (DLQI, OSDI, NRS-itch, EDSI) e come covariate il tempo ed il trattamento. Come si evince dai risultati riportati nella Tabella 13, il trattamento, nonostante una riduzione dei punteggi a T2, non ha avuto un effetto statisticamente significativo.

	Beta [95% CI]	p-value
DLQI		
T1 vs T0	0.63 [-1.96; 0.69]	0.3498
T2 vs T0	-2.01 [-3.66; 0.37]	0.0165
Trattamento vs controllo	-1.42 [-4.55; 1.70]	0.3725
OSDI		
T1 vs T0	-3.99 [-7.79; 0.01]	0.0505
T2 vs T0	-3.25 [-6.56; 0.07]	0.0551
Trattamento vs controllo	1.34 [-11.22; 13.90]	0.8341
NRS-itch		
T1 vs T0	-0.96 [-1.83; -0.09]	0.0301
T2 vs T0	-1.63 [2.77; -0.49]	0.0049
Trattamento vs controllo	-0.19 [-1.90; 1.52]	0.8245
EDSI		
T1 vs T0	-0.90 [1.74; -0.06]	0.0361
T2 vs T0	-1.44 [2.39; -0.49]	0.0030
Trattamento vs controllo	0.01 [-1.21; 1.23]	0.9859

Tabella 13. Modello a misure ripetute. Il risultato è rappresentato dai punteggi dermatologici, le covariate sono il tempo ed il trattamento.

In generale, la riduzione è stata più evidente dopo 4 settimane rispetto a 2 settimane dall'arruolamento [Figure 23; 24].



Immagine 23a. Dermatite palpebrale a T0 nel gruppo controllo.



Immagine 23b. Dermatite palpebrale a T1 nel gruppo controllo.



Immagine 23c. Dermatite palpebrale a T2 nel gruppo controllo.



Immagine 24a. Dermatite palpebrale a T0 nel gruppo trattamento.



Immagine 24b. Dermatite palpebrale a T1 nel gruppo trattamento.



Immagine 24c. Dermatite palpebrale a T2 nel gruppo trattamento.

5. DISCUSSIONE

Obiettivo primario di questo studio è fornire evidenze sull'efficacia di un nuovo prodotto topico, Rilastil Difesa® crema contorno occhi, confrontandolo con un emolliente comune, in soggetti affetti da diverse forme di dermatite palpebrale afferenti alla S.C.D.U di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara.

In letteratura sono pubblicati pochi studi che confrontano, in pazienti affetti da dermatite palpebrale, inibitori topici della calcineurina (pimecrolimus 0.1%) con schiume emollienti [50], e valutano l'efficacia di diversi prodotti dermocosmetici [51,52].

Da quanto emerso, sembra che questo sia il primo studio ad evidenziare i risultati ottenuti nel trattamento della dermatite palpebrale mediante l'utilizzo di specifici prodotti dermocosmetici, confrontandoli con un gruppo trattato con placebo.

I pazienti inclusi nello studio sono stati in totale 30 di cui 16 assegnati casualmente al gruppo trattamento e 14 al gruppo controllo; un soggetto del gruppo controllo è stato perso in quanto impossibilitato ad effettuare l'ultima visita del follow-up.

La relativa esiguità del campione rappresenta una possibile limitazione dello studio; il numero di pazienti idonei è stato inferiore alle aspettative, forse a causa delle inusuali condizioni climatiche delle recenti stagioni, che hanno ridotto l'incidenza delle dermatiti "stagionali" a localizzazione tipica palpebrale (dermatite seborroica, dermatite da contatto irritativa, ecc.). Anche se sono state apportate correzioni nell'elaborazione statistica dei risultati, ciò potrebbe aver influenzato la significatività statistica dei risultati.

La prima bozza dello studio prevedeva che tutti i pazienti arruolati ricevessero, indipendentemente se appartenenti al gruppo controllo o trattamento, anche la crema detergente viso Rilastil Difesa®. Questa bozza è stata successivamente modificata per il timore che anche il detergente da solo potesse avere un effetto terapeutico; quindi, ai pazienti del gruppo controllo non è stato fornito il detergente ma è stata consigliata una detersione con acido borico o soluzione fisiologica. Tuttavia, questa indicazione potrebbe aver agevolato il riconoscimento, da parte dei pazienti, di aver ricevuto il placebo anziché il prodotto in studio, aumentando, quindi, il rischio di interferenza con lo studio mediante automedicazione. Bisogna infatti considerare come questo rischio sia sempre presente negli studi condotti su prodotti per uso topico, così come quello di un'applicazione inappropriata o insufficiente del topico stesso.

Le statistiche descrittive della popolazione al basale evidenziano l'assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi, sia per quanto riguarda gli aspetti demografici che clinici, confermando la corretta procedura di randomizzazione.

La maggior parte dei pazienti è di sesso femminile (66.67%) e l'età media dei pazienti è di 46.21 anni. Questa distribuzione è concordante con i dati riportati in letteratura [4,5]. La predominanza nelle femmine è giustificata dall'uso più frequente di prodotti cosmetici mentre, un'età ≥ 40 anni è identificata come un fattore di rischio per un maggior utilizzo di soluzioni oftalmiche.

Riguardo all'esposizione professionale il 16.67% dei soggetti svolge attività implicantti contatti con irritanti ambientali o allergeni volatili. Le dermatiti occupazionali, infatti, figurano tra le malattie professionali più comuni[53] e possono coinvolgere occasionalmente le palpebre attraverso il contatto con mani contaminate o tramite meccanismi aerei.[5]

La maggior parte dei soggetti inclusi nello studio soffre di dermatite cronica (76.67%) e/o ricorrente (78.57%), prevalentemente associata a comorbilità allergiche (46.67%). Come emerge dalla letteratura, la presenza di atopia rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di dermatite palpebrale. La regione perioculare è tra i siti preferenziali per l'insorgenza della dermatite atopica e può essere ulteriormente irritata da allergeni; infatti, un'alterata funzione della barriera cutanea può favorire lo sviluppo di sensibilizzazione.[4]

Prima dell'inclusione nello studio, l'83.33% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto almeno una valutazione dermatologica e aveva seguito almeno una linea di trattamento, alla quale non aveva risposto o era risultato refrattario. Tra questi, 16 pazienti avevano utilizzato uno steroide topico e 5 pazienti una combinazione di steroide + antibiotico topico; nonostante il periodo di sospensione previsto di due settimane, si deve considerare un possibile effetto rebound derivante dalla sospensione di questi trattamenti, con conseguente peggioramento della dermatite durante il periodo di osservazione.

Infatti, da vari studi è emerso che a seguito di un uso prolungato ed improprio di steroidi topici di moderata o alta intensità, specialmente sul volto, i pazienti possano manifestare lesioni eritematose, prurito, bruciore e desquamazioni. [54,55]

L'effetto rebound precedentemente descritto e l'effetto trigger sulla dermatite, derivante dal possibile contatto, anche durante lo studio, con allergeni veicolati per via aerea e/o ingeriti, potrebbero aver contribuito a ridurre la significatività delle differenze osservate.[2,56]

Nel gruppo trattamento, anche se queste differenze non hanno raggiunto una significatività statistica, si è notata all'ultima visita di follow-up (T2) una maggior riduzione della localizzazione della dermatite da sovra- e sotto-palpebrale a solo sotto-palpebrale (18.75% nel gruppo trattamento vs 15.38% nel gruppo controllo), mentre in nessun paziente la dermatite è passata da essere bilaterale a T0 ad unilaterale a T2. Inoltre, è stata osservata una riduzione dell'estensione totale delle lesioni sia a T1 (43.33%) sia a T2 (53.37%), con però risultati pressoché sovrapposti in entrambi i gruppi.

Per quanto riguarda il parametro "edema" non sono emersi cambiamenti tra T0 e T1 e tra T0 e T2 né nel braccio di trattamento né in quello di controllo; tuttavia, questo parametro si dimostra difficile da modificare con l'uso di dermocosmetici anche quando utilizzati in associazione con corticosteroidi.[51]

Invece, per quanto riguarda il parametro "vescicolazione", tutti i pazienti in cui è stata osservata una riduzione (18.75%) appartengono al gruppo trattamento.

La maggior efficacia del prodotto testato (Rilastil Difesa® crema contorno occhi e palpebre) rispetto al placebo è dimostrata soprattutto dai punteggi dermatologici (DLQI, OSDI, NRS-itch, EDSI).

In dettaglio, si è osservato una maggiore riduzione nei punteggi ottenuti dal questionario DLQI nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo, sia per i singoli intervalli di tempo considerati (trattamento: -1.06 a T1 e -2.75 a T2; controllo: -0.14 a T1 e -1.62 a T2), sia attraverso il modello a misure ripetute (trattamento vs controllo: -1.42).

Dato l'evidente impatto sulla qualità della vita associato alla dermatite palpebrale cronica[3,57], questi risultati assumono particolare rilevanza, poiché il Dermatology Life Quality Index (DLQI) non solo valuta i sintomi fisici, ma anche l'impatto emotivo, le relazioni sociali e le attività quotidiane del paziente.

Inoltre, osservando i singoli intervalli di tempo considerati, nel braccio di trattamento si è notato un miglioramento significativo dei punteggi relativi ad eritema, papule e desquamazione, come riscontrato tramite il questionario EDSI (trattamento: -1.03 a T1 e -1.81 a T2; controllo: -0.75 a T1 e -1.15 a T2). Analogamente, si è notato un miglioramento

nella valutazione della gravità della secchezza oculare e del suo impatto sulla vista mediante l'OSDI (trattamento: -6.20 a T1 e -4.51 a T2; controllo: -1.24 a T1 e -2.94 a T2). Infine, si è registrato un miglioramento nell'intensità del prurito, come indicato dalla scala NRS-itch (trattamento: 1.27 a T1 e 2.38 a T2; controllo: -0.64 a T1 e -1.54 a T2).

È importante sottolineare che, in relazione a tutti i parametri presi in considerazione, si è osservato un più rapido e marcato miglioramento nel braccio di trattamento rispetto al braccio di controllo. Questo progresso clinico e sintomatico è diventato evidente già nelle prime due settimane dall'inizio del trattamento. Tale tempestività rappresenta un punto critico, poiché non solo indica l'efficacia del protocollo terapeutico, ma facilita anche notevolmente l'aderenza del paziente al trattamento stesso. La rapida risposta ai sintomi e il miglioramento clinico precoce costituiscono un incentivo significativo per il paziente, potenziando la percezione positiva dell'efficacia del trattamento. Ciò, a sua volta, aumenta la probabilità di mantenere una consistente aderenza terapeutica nel corso del tempo, assicurando così la prosecuzione del trattamento e, di conseguenza, la possibilità di ottenere risultati ancora più soddisfacenti e duraturi.

Infine, l'analisi dei punteggi registrati a T1 e T2 rispetto ai valori iniziali, esaminati separatamente per il gruppo trattamento e il gruppo controllo, ha condotto a risultati di rilevanza statistica. Questa significatività è stata riscontrata sia nel confronto dei valori medi di T1 rispetto a T0, considerando l'OSDI nel gruppo trattamento (p-value: 0.0495), sia nei valori medi di T2 rispetto a T0, considerando il NRS-itch (p-value: 0.01) e l'EDSI (p-value: 0.0092) nel medesimo gruppo.

Inoltre, sono emersi risultati statisticamente significativi nei confronti dei valori mediani di T2 rispetto a T0, riguardanti l'OSDI (p-value: 0.0277), il NRS-itch (p-value: 0.0146) e l'EDSI (p-value: 0.0128) nel gruppo trattamento.

6.CONCLUSIONI

La dermatite delle palpebre è un disturbo dermatologico di frequente riscontro caratterizzato da un'eziologia multifattoriale e spesso refrattario al trattamento, rappresenta pertanto una duplice sfida sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.[11] La presenza di lesioni cutanee in una zona visibile del viso assume un ruolo di notevole rilevanza influenzando in modo significativo sulla qualità di vita del paziente.[4] Inoltre, la persistenza di tale disturbo e la sua tendenza a resistere alle terapie, rendono comune l'utilizzo ripetuto di corticosteroidi topici. L'impiego prolungato di tali farmaci, dovuto alla peculiare sottigliezza di questa regione anatomica, aumenta il rischio di effetti collaterali, tra cui atrofia cutanea, teleangectasie ed effetto rebound.[58]

Al fine di valutare un'alternativa terapeutica sicura ed efficace, è stato condotto uno studio caso-controllo sul prodotto topico Rilastil Difesa® crema contorno occhi. L'obiettivo era determinare se questo prodotto potesse indurre una rapida regressione delle manifestazioni cliniche della dermatite delle palpebre, garantendo al contempo una buona tollerabilità e minimizzando gli effetti avversi.

Sebbene il presente studio abbia come limitazione il numero relativamente ridotto di pazienti inclusi, emerge il ruolo di Rilastil Difesa® crema contorno occhi non solo come trattamento di supporto, ma come reale intervento terapeutico. I risultati, sebbene non sempre statisticamente significativi, hanno evidenziato un miglioramento delle caratteristiche cliniche delle lesioni nei pazienti affetti da dermatite palpebrale cronica e/o recidivante appartenenti al gruppo trattamento, in confronto ai soggetti del braccio di controllo. Ciò suggerisce la possibilità di considerare questo prodotto come un'alternativa valida all'uso prolungato di corticosteroidi topici.

La complessità nel trattare la dermatite palpebrale e la limitata disponibilità di studi approfonditi sottolineano l'importanza di esplorare ulteriori opzioni terapeutiche e di condurre ulteriori studi mirati. La ricerca di soluzioni alternative potrebbe contribuire ad ampliare le opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti affetti da questa condizione dermatologica, migliorando così la gestione complessiva della malattia.

7. ALLEGATI

Nota: i questionari DLQI, OSDI e la scala NRS-itch sono riportati in italiano in quanto somministrati al paziente, che li deve compilare nel corso della visita. Il punteggio EDSI è riportato in lingua inglese poiché indice utilizzato dal clinico durante la visita.

Allegato 1. Dermatology Life Quality Index (DLQI)

QUESTIONARIO SULLA QUALITA' DELLA VITA IN DERMATOLOGIA*

Lo scopo del questionario è di misurare quanto i suoi problemi alla pelle hanno influito sulla sua vita NEGLI ULTIMI 7 GIORNI. La preghiamo di fare una crocetta su una sola casella per ogni domanda.

- | | | | |
|--|---|--|---|
| 1. Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 2. Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 3. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa, occuparsi della casa (o del giardino)? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 4. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 5. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con gli altri, o di tempo libero? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 6. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare sport? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 7. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito completamente di lavorare o di studiare? | Sì
No | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| Se ha risposto "no": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio? | Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 8. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/a suo/a compagno/a, con gli amici intimi o con i parenti? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 9. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 10. Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o sporcando in casa? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |

Allegato 2. Ocular Surface Index (OSDI)

OCULAR SURFACE INDEX (OSDI) Copyright © 1995 Allergan

Per favore, per ciascuna domanda apponga una crocetta sulla casella della risposta che meglio rappresenta la Sua condizione.

Durante la scorsa settimana ha mai avvertito:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai
1. occhi sensibili alla luce					
2. sensazione di sabbia negli occhi					
3. dolore o irritazione negli occhi					
4. visione annebbiata					
5. visione insufficiente					

Durante la scorsa settimana ha avuto problemi nello svolgimento di qualcuna di queste azioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
6. lettura						
7. guida notturna						
8. lavorando al computer						
9. guardando la TV						

Durante la scorsa settimana ha avvertito fastidio agli occhi in qualcuna di queste situazioni:

	Sempre	Quasi sempre	Metà del tempo	Alcune volte	Mai	Non risponde
10. condizioni di vento						
11. frequentando luoghi molto secchi						
12. frequentando luoghi con aria condizionata						

Sistema di punteggio: per ogni risposta si assegna il seguente punteggio

- 0 = mai,
- 1 = alcune volte,
- 2 = metà del tempo,
- 3 = quasi sempre,
- 4 = sempre.

il punteggio totale viene calcolato sulla base della seguente formula

$$\text{OSDI} = \frac{\text{somma della severità di tutte le risposte date}}{\text{(numero delle risposte date)} \times 4} \times 100.$$

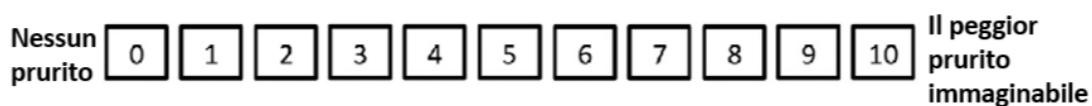
Valori di OSDI : 0-12 = superficie oculare normale

13-22 = condizione lieve di occhio secco

23-32 = condizione moderata di occhio secco

33-100 = condizione severa di occhio secco

Allegato 3. Itch Numerical Rating Scale (NRS-itch)



Allegato 4. Eyelid Dermatitis Severity Index (EDSI)

	GRADE (0.5-1.0)	GRADE 2 (1.5-2.0)	GRADE 3 (2.5-3.0)
Erythema	Mild, pink, pale, discrete	Moderate, reddish, patchy	Severe, dark red, diffuse, confluent
Papules	Few, tiny, flesh coloured	Moderate, several, disseminated	Severe, numerous, erythematous, aggregated
Scaling	Mild, fine, barely visible	Moderate, marked	Severe, large, extensive

8.BIBLIOGRAFIA

- 1 Hine AM, Waldman RA, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Allergic disorders of the eyelid. *Clinics in Dermatology*. 2023 Sep;S0738081X23000810.
- 2 Elsevier. Periorbital (eyelid) dermatides. *Clinics in Dermatology*. 2014 Jan;32(1):131–40.
- 3 Elsevier. Allergic contact dermatitis of the eyelids: An interdisciplinary review. *The Ocular Surface*. 2023 Apr;28:124–30.
- 4 Feser A, Mahler V. Periorbital dermatitis: Causes, differential diagnoses and therapy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010;8(3):159–65.
- 5 de Figueiredo Silva Hafner M, Cerqueira Elia V, Lazzarini R, Duarte I. Demographic and clinical characteristics of patients with eyelid eczema attended at a referral service from 2004 to 2018. *An Bras Dermatol*. 2023;98(1):84–6.
- 6 Warshaw EM, Voller LM, Maibach HI, Zug KA, DeKoven JG, Atwater AR, et al. Eyelid dermatitis in patients referred for patch testing: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994-2016. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021 Apr;84(4):953–64.
- 7 Cainelli T, Giannetti A, Rebora A. *Manuale di dermatologia medica e chirurgica*. 6. ed. Milano [etc.]: McGraw-Hill education; 2016.
- 8 Huang CX, Yiannias JA, Killian JM, Shen JF. Seven Common Allergen Groups Causing Eyelid Dermatitis: Education and Avoidance Strategies. *Clin Ophthalmol*. 2021 Apr;15:1477–90.
- 9 Amin KA, Belsito DV. The aetiology of eyelid dermatitis: a 10-year retrospective analysis. *Contact Dermatitis*. 2006;55(5):280–5.
- 10 Temesvári E, Pónyai G, Németh I, Hidvégi B, Sas A, Kárpáti S. Periocular dermatitis: a report of 401 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(2):124–8.
- 11 Feser A, Plaza T, Vogelgsang L, Mahler V. Periorbital dermatitis—a recalcitrant disease: causes and differential diagnoses. *British Journal of Dermatology*. 2008 Oct;159(4):858–63.

- 12 Handa S, De D, Mahajan R. AIRBORNE CONTACT DERMATITIS – CURRENT PERSPECTIVES IN ETIOPATHOGENESIS AND MANAGEMENT. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):700–6.
- 13 Santos R, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis: 2001–2006. *Contact Dermatitis.* 2007;57(6):353–60.
- 14 Barata ARR, Conde-Salazar L. Protein contact dermatitis - Case report. *An Bras Dermatol.* 2013;88(4):611–3.
- 15 Levin C, Warshaw E. Protein contact dermatitis: allergens, pathogenesis, and management. *Dermatitis.* 2008;19(5):241–51.
- 16 Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant Contact Dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2019 Feb;56(1):99–109.
- 17 Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar;384(12):1136–43.
- 18 Minor M, Payne E. Herpes Zoster Ophthalmicus. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; [cited 2023 Dec 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557779/>
- 19 Paolo Fazii. Dermatofiti e dermatofitosi. 2001; *Caleidoscopio italiano.* Available from: http://www.medicalsystems.it/wp-content/uploads/2015/11/153_Dermatofiti2.pdf
- 20 admin. DS - Dermatite Seborroica nel neonato, nella pubertà e nell'adulto [Internet]. *Pacini Medicina.* 2019 Oct [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://www.pacinimedicina.it/ds-dermatite-seborroica/>
- 21 Pitney L, Weedon D, Pitney M. Is seborrhoeic dermatitis associated with a diffuse, low-grade folliculitis and progressive cicatricial alopecia? *Australasian Journal of Dermatology.* 2016;57(3):e105–7.
- 22 Miha C, Neag MA, Bocşan IC, Melincovici CS, Vesa ŞC, Ionescu C, et al. Novel concepts in psoriasis: histopathology and markers related to modern treatment approaches. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(4):897–906.
- 23 Zirwas MJ. Contact Dermatitis to Cosmetics. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2019 Feb;56(1):119–28.
- 24 What are Dennie-Morgan lines and how do you treat them? [Internet]. *Patel Plastic Surgery Salt Lake City and St George.* [cited 2024 Feb 22]. Available from:

<http://www.patelplasticsurgery.com/1/post/2022/08/what-are-dennie-morgan-lines-and-how-do-you-treat-them.html>

- 25 Borzutzky A, Tejos-Bravo M, Venegas LF, Iturriaga C. Hertoghe's Sign in Atopic Dermatitis. *The Journal of Pediatrics*. 2020 Nov;226:299.
- 26 Seborrheic dermatitis vs. eczema: Telling the difference [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/seborrheic-dermatitis-vs-eczema>
- 27 Rosacea: Treatments, types, causes, and symptoms [Internet]. 2020 Jun [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/160281>
- 28 Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS, Schwab IR, Maibach HI. Ocular psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Dec;65(6):1202–12.
- 29 Psoriasis on the eyelids: Symptoms, causes, and treatment [Internet]. 2019 Jul [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/314408>
- 30 Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard A-S, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Aug;77(2):280-286.e1.
- 31 Bair B, Dodd J, Heidelberg K, Krach K. Cataracts in Atopic Dermatitis: A Case Presentation and Review of the Literature. *Archives of Dermatology*. 2011 May;147(5):585–8.
- 32 Eberhardt M, Rammohan G. Blepharitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; [cited 2023 Nov 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459305/>
- 33 Blepharitis - Eye Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/eye-disorders/eyelid-and-lacrimal-disorders/blepharitis>
- 34 Reeder MJ. Eyelid dermatitis (eczema) [Internet]. UpToDate. 2022 Feb [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/eyelid-dermatitis-eczema>
- 35 Burkemper NM. Contact Dermatitis, Patch Testing, and Allergen Avoidance. *Missouri Medicine*. 2015 Aug;112(4):296.

- 36 Ayala F, Fabbrocini G, Bacchilega R, Berardesca E, Caraffini S, Corazza M, et al. Eyelid Dermatitis: An Evaluation of 447 Patients. *Dermatitis (Am J Contact Dermat)*. 2003;14(02):069.
- 37 Marta I, Nicotra M, Nicotra M, Artesani MC, Mascagni P, Pini C, et al. TAVOLO TECNICO AIFA SULL'USO CLINICO DEGLI APTENI PER PATCH TEST
- 38 Nattis A. The Ultimate Guide to Eyelid Dermatitis [Internet]. *Eyes On Eyecare*. 2021 Mar [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://eyesoneyecare.com/resources/the-ultimate-guide-to-eyelid-dermatitis/>
- 39 Santiago S, Suchecki J, Whitaker-Worth D. Routine eyelid care for those without dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2023 Aug DOI: 10.1016/j.clindermatol.2023.08.010
- 40 Bitton E, Ngo W, Dupont P. Eyelid hygiene products: A scoping review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2019 Dec;42(6):591–7.
- 41 Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review. *Advances in Skin & Wound Care*. 2018 Dec;31(12):538.
- 42 Pandit SA, Glass LRD. Non-glaucoma periocular allergic, atopic, and irritant dermatitis at an academic institution: A retrospective review. *Orbit*. 2019 Mar;38(2):112–8.
- 43 Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know. *Aust J Dermatology*. 2015 Aug;56(3):164–9.
- 44 Ashcroft D, Garside R, Stein K, Williams H. Topical pimecrolimus for atopic dermatitis. In: The Cochrane Collaboration, editor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005; p CD005500.
- 45 Freeman AK, Serle J, VanVeldhuisen P, Lind L, Clarke J, Singer G, et al. Tacrolimus ointment in the treatment of eyelid dermatitis. *Cutis*. 2004 Apr;73(4):267–71.
- 46 Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327–49.
- 47 Thurmond RL, editor. *Histamine in Inflammation*. Boston, MA: Springer US; 2010. DOI: 10.1007/978-1-4419-8056-4
- 48 Bridgman AC, Kirchoff MG. Treatment of psoriasis vulgaris using low-dose naltrexone. *JAAD Case Rep*. 2018 Sep;4(8):827–9.

- 49 Crema Contorno Occhi e Palpebre Emolliente e Lenitiva [Internet]. Rilastil. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://rilastil.it/products/difesa-crema-contorno-occhi-palpebre>
- 50 Frankel A, Sohn A, Patel RV, Lebwohl M. Bilateral comparison study of pimecrolimus cream 1% and a ceramide-hyaluronic acid emollient foam in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2011 Jun;10(6):666–72.
- 51 Bergera-Virassamynaik S, Ardiet N, Sayag M. Evaluation of the Efficacy of an Ecobiological Dermo-Cosmetic Product to Help Manage and Prevent Relapses of Eyelid Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Mar;16:677–86.
- 52 Tan J, Demessant A, Le Dantec G, Le Floc'h C, Kerob D. Tolerance and Efficacy of a Dermocosmetic Containing Neurosensine® in Subjects with Eyelid Eczema. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Jan;16:161–5.
- 53 Sasseville D. Occupational Contact Dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2008 Jun;4(2):59–65.
- 54 Hwang J, Lio PA. Topical corticosteroid withdrawal ('steroid addiction'): an update of a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022 Apr;33(3):1293–8.
- 55 Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar;72(3):541-549.e2.
- 56 Reeder M, Atwater AR. Systemic contact dermatitis: sometimes it is the food. *Cutis*. 2019 Dec;104(6):337–40.
- 57 Beltrami EJ, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Chronic eyelid and ocular itch. *Clinics in Dermatology*. 2023 Jul;41(4):509–14.
- 58 Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, Ho VC, Weise-Riccardi S, Barbier N, et al. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):954–9.

9. RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo lavoro di tesi, desidero esprimere un sentito ringraziamento a tutti coloro che, in momenti diversi e in vari modi, mi hanno aiutata a crescere e mi hanno sostenuta sia dal punto di vista professionale che umano.

Innanzitutto, vorrei ringraziare la Professoressa Paola Savoia, relatrice di questa tesi, per la sua disponibilità e il prezioso supporto offerto durante l'intero processo di stesura. Un ringraziamento va anche alla dottoressa Elisa Zavattaro per il suo contributo come correlatrice.

Un sentito ringraziamento va alle dottoresse Federica Veronese ed Elia Esposto, che mi hanno accompagnata con competenza e dedizione lungo questo percorso, fornendomi preziosi insegnamenti, consigli e facendomi sentire sempre a mio agio e coinvolta in ogni fase del lavoro.

Un sincero ringraziamento va alla dottoressa Chiara Airoidi per il suo fondamentale supporto nell'analisi statistica dei dati, contribuendo così in modo essenziale alla realizzazione di questa tesi.

Ai miei genitori, cui dedico questo lavoro, desidero esprimere la mia più profonda gratitudine. Grazie per aver sempre creduto in me, persino quando io stessa vacillavo nel farlo. Mi avete permesso di percorrere e concludere questo importante cammino sostenendomi con amore e fiducia incondizionata.

A mio fratello che è stato, è, e sempre sarà, nonostante i chilometri che ci separano, una presenza costante, senza essere mai essere invadente né inopportuna.

Grazie alle mie amiche ed ai miei amici per essere una certezza in questo continuo divenire. Per il divertimento, la spensieratezza, le risate ma anche le confidenze, le difficoltà, ed i silenzi.

Infine, desidero ringraziare colui che, pur essendo entrato recentemente nella mia vita, si è rivelato una presenza speciale nella mia vita personale e un sostegno prezioso durante gli ultimi passi del mio percorso universitario.