

INDICE

INTRODUZIONE.....

CAPITOLO1:DERMATITE DA CONTATTO.....

1.1. Epidemiologia

1.2. Eziopatogenesi.....

1.2.1. Eziopatogenesi della dermatite da contatto irritativa.....

1.2.2. Eziopatogenesi della dermatite da contatto allergica.....

1.3. Istopatologia.....

1.3.1. Istopatologia della ICD.....

1.3.2. Istopatologia della ACD.....

1.4. Clinica, confronto tra ICD e ACD.....

1.4.1. Aspetti clinici della dermatite da contatto irritativa.....

1.4.2. Aspetti clinici della dermatite da contatto allergica.....

1.5. Percorso diagnostico.....

1.5.1. Materiali.....

1.5.2. Sito anatomico di applicazione dei test e tempo di occlusione.....

1.5.3. Rimozione dei cerotti e lettura dei risultati.....

1.6. Comorbidità: Dermatite atopica.....

1.7. Trattamento.....

CAPITOLO 2: PANDEMIA DA COVID 19 E IMPATTO SULL'EPIDEMIOLOGIA DELLA DERMATITE DA CONTATTO ALLERGICA NELLA POPOLAZIONE.....

- 2.1. COVID 19 cenni storici.....
 - 2.1.1. Struttura e meccanismo di ingresso nelle cellule.....
 - 2.1.2. Modalità di infezione e sintomi.....
- 2.2. Misure preventive.....
- 2.3. Allergeni presenti nei dispositivi di protezione individuale o legati alle misure d'igiene.....
 - 2.3.1. Saponi.....
 - 2.3.2. Detergenti antisettici.....
 - 2.3.3. Disinfettanti a base alcolica.....
 - 2.3.4. Profumi.....
 - 2.3.5. Formaldeide e altre sostanze presenti nelle mascherine facciali.....
 - 2.3.6. Additivi della gomma.....
 - 2.3.7. Allergeni nei prodotti disinfettanti per le superfici.....

CAPITOLO 3: STUDIO SPERIMENTALE.....

- 3.1. Introduzione allo studio.....
- 3.2. Obiettivi.....
- 3.3. Materiali e metodi.....
- 3.4. Risultati.....
- 3.5. Discussione.....
- 3.6. Conclusione.....

BIBLIOGRAFIA.....

INTRODUZIONE

Intorno a metà dicembre 2019 a Wuhan, il capoluogo della provincia di Hubei, una delle città più grandi della Cina le autorità sanitarie cittadine riscontrarono i primi casi di pazienti che mostravano i sintomi di una "polmonite da causa sconosciuta"; questo primo gruppo di malati si scoprì poi essere collegato al locale mercato umido (mercato ittico all'ingrosso di Wuhan). Fin da subito venne ipotizzato che si trattasse di un nuovo coronavirus proveniente da una fonte animale (una zoonosi); tale fenomeno attirò l'attenzione della comunità medico-scientifica vista la grande diffusione dell'infezione dapprima nel territorio cinese poi su scala globale. A questo virus, una volta isolato, è stato attribuito il nome di SARS-CoV-2.

La malattia da coronavirus, dunque, è una malattia infettiva respiratoria causata dal virus denominato SARS-CoV-2 appartenente alla famiglia dei coronavirus. La malattia da Sars-Cov-2 è stata dichiarata pandemia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'11 marzo 2020 con più di 604 Milioni di casi confermati nel mondo fino ad ora.

Secondo le attuali conoscenze, i soggetti infettati liberano il virus nell'ambiente principalmente attraverso goccioline di saliva (aerosol), la trasmissione avviene quindi per contatto di queste secrezioni con le mucose. Il contatto può avvenire tramite droplet, goccioline di saliva emesse da una persona infetta quando tossisce, starnutisce o semplicemente parla o indirettamente toccando con le mani superfici contaminate (1), inoltre, alcuni studi hanno riportato una possibile trasmissione tramite airborne (2). Il virus mostra uno spiccato tropismo per il tratto respiratorio superiore e inferiore ma può coinvolgere tutti gli organi e apparati. Da ciò derivano complessi quadri di malattia, con carattere multisistemico e gravità variabile, spaziando da forme asintomatiche a gravi crisi respiratorie acute.

L'alta contagiosità, anche tra i soggetti asintomatici, impone una particolare attenzione alle misure di prevenzione della trasmissione virale, che secondo le linee guida OMS prevedono il lavaggio frequente delle mani e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale oltre alla disinfezione periodica delle superfici. I dispositivi di protezione individuale comprendono maschere facciali che coprono naso e bocca, occhiali o visiera, guanti e altri indumenti protettivi.

La situazione allarmante che si è prefigurata da marzo 2020 assieme alle raccomandazioni dell'Oms hanno fatto sì che i lavoratori in ambito sanitario in primis ma anche la popolazione si attivasse nel prevenire questa infezione con procedure di lavaggio igienico delle mani attuate in maniera stringente. L'igiene delle mani, infatti è stato largamente raccomandato come la principale arma di prevenzione nei confronti della malattia (1). Questa pratica prevede un lavaggio con sapone ed acqua per almeno 20 secondi o in assenza di sapone l'utilizzo di un gel contenente almeno il 60% di alcol (3). I prodotti per l'igiene delle mani sono disponibili in varie forme: liquidi, solidi, detergenti sintetici, detergenti antisettici e sanitizzanti a base alcolica. Anche se ogni formulazione sembra essere funzionante contro la COVID 19 è stato ampiamente dimostrato che questi possono anche alterare l'integrità e la funzionalità della barriera epiteliale aumentando il rischio di dermatite delle mani (1). Siccome la terapia delle dermatiti da contatto si basa principalmente sull'evitare la sostanza responsabile, evidenziare i nuovi casi di dermatite da contatto e rimanere informati sugli allergeni può aiutare a trovare misure di sicurezza migliori, con un beneficio sia dal punto di vista professionale che dal punto di vista della protezione individuale.

I soggetti andrebbero inoltre informati sulle misure di prevenzione di queste dermatosi, come l'utilizzo di creme idratanti ed emollienti, insieme ad un utilizzo razionale dei

dispositivi di protezione individuale in modo da evitare un'esposizione eccessiva.

Questo fenomeno patologico ha sicuramente avuto un forte impatto sulle categorie di lavoratori in ambito sanitario ma lo scopo di questo studio è dimostrare l'incremento di dermatite da contatto anche nella popolazione generale.

CAPITOLO 1: DERMATITE DA CONTATTO

La dermatite da contatto è una patologia della pelle caratterizzata da prurito, eritema, vescicole e desquamazione dovute ad un contatto con sostanze nocive ambientali. I meccanismi patogenetici possono essere a carico dell'immunità acquisita che darà origine alla dermatite da contatto allergica (ACD) oppure essere mediati dall'immunità innata che porta invece a dermatite da contatto irritativa (ICD), l'80% dei casi di dermatite sono associati a questa forma (4). L'affezione si può presentare sotto forma acuta, subacuta, e cronica (5).

La dermatite allergica è causata da uno stato di immunità alterata dell'individuo indotto da una sostanza sensibilizzante, chiamata allergene. L'ACD inizia con una fase asintomatica di sensibilizzazione, chiamata anche *induzione* che risulta dall'espansione di un clone di T-cell specifico contro l'allergene. A questo punto un individuo è immunologicamente sensibilizzato quindi quando avviene una seconda riesposizione all'allergene, avviene l'attivazione delle t-cell precedentemente selezionate con la comparsa di manifestazioni visibili (*Elicitazione*). Le sostanze che inducono allergia da contatto sono reattivi chimici con un peso molecolare minore di 500 Da, ma eccezionalmente possono andare dai 500 ai 1000 Da. Queste sostanze non sono in genere allergeniche se prese da sole, ma solo dopo essersi legate a binding-protein che vengono chiamate apteni. La tipica manifestazione di dermatite allergica, dovuta ad una reazione denominata di ipersensibilità di tipo IV è data da eritema, infiltrazione papulare, edema e comparsa di vescicole, Se l'esposizione avviene in cronico l'eczema può perdurare e dare origine a desquamazione, fissurazioni, ragadi e lichenificazione (5).

Un caso particolare di dermatite è la dermatite allergica dove allergeni ad alto peso molecolare inducono una risposta IgE mediata, che può dare origine a lesioni eczematose ed orticarioidi (6).

Dato che gli allergeni coinvolti a seguito di ossidazione o trasformazioni metaboliche sono spesso chimicamente simili, possono avvenire anche fenomeni di cross reattiva. Per cui una persona sensibilizzata ad un particolare allergene reagirà anche se esposta ad un altro simile (5).

1.1 Epidemiologia

Secondo la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), si stima una prevalenza di dermatite da contatto negli stati uniti del 1.4% (7). In uno studio olandese si stima una prevalenza simile per ACD con un tasso dell'1.2% (8). L'incidenza di Dermatite da contatto occupazionale può variare da 9 a 49 casi per 100,000 lavoratori per anno (9). Sono state osservate delle correlazioni nell'incidenza della dermatite sia per età che per sesso. La differente espressione di dermatite da contatto in diverse età riflette la diversa esposizione agli allergeni e agli irritanti tra adulti e bambini (7).

Cause comuni di ACD nei bambini includono, ma non sono limitate a; calzature, per l'allergia alla gomma; oggetti metallici, a causa del nickel contenuto negli orecchini e altri vari articoli casalinghi, piante specialmente quelle con componenti velenosi, e vari medicinali che possono causare ACD nelle persone adulte (7).

La dermatite da pannolino è stata ampiamente osservata nei bambini e identificata come dermatite irritante scatenata dai coloranti e tinture in essi contenuti (7).

Per contro persone adulte e persone anziane sviluppano più frequentemente ACD in risposta a medicazioni topiche. Fattori di rischio occupazionali sono frequentemente coinvolti sia nella ACD che nella ICD soprattutto in quei lavori che richiedono frequenti lavaggi e ripetute esposizioni della pelle con l'acqua. La frequenza di dermatite delle mani occupazionale è del 69,7% nei lavoratori che riportano un numero di lavaggio delle mani di 35 volte a turno. La popolazione ad alto rischio include lavoratori in ambito sanitario, lavoratori nell'industria alimentare, e parrucchieri. La maggior parte delle reazioni da ACD avvengono dopo

l'esposizione a fragranze, conservanti tinta per capelli e nichel degli orecchini; questo ha determinato fino ad ora una prevalenza maggiore di dermatite nelle donne (7).

Non sono stati individuate fattori etnici che predispongano a ACD o ICD; si riscontra una simile incidenza sia in caucasici che in persone afroamericane (7).

1.2 Eziopatogenesi

Con soli pochi millimetri di spessore, la pelle è l'organo più grande del nostro corpo; essa si pone come barriera nei confronti degli insulti esterni dati da infezioni, allergeni, noxe patogene e traumi. Le sue difese si basano su proprietà fisiche come spessore e penetrabilità e sulla sua capacità di reazione immunologica. I componenti dell'immunità sono i cheratinociti dell'epidermide, le cellule di Langerhans, i mastociti del derma, le cellule T, la componente microvascolare e i nervi del derma (10).

I cheratinociti sono i principali costituenti dell'epidermide e fungono da sentinelle nei confronti degli stimoli esterni, (raggi ultravioletti, trauma, agenti patogeni) poiché con il rilascio di specifiche citochine attivano la risposta infiammatoria da parte del derma (10).

Le cellule di Langerhans sono cellule presentanti l'antigene; comunemente si ritrovano negli strati epiteliali superiori ma nelle pelli atopiche sono sparse in tutti gli strati dell'epidermide. I recettori sulla superficie legano gli antigeni extracellulari, li frammentano e poi li dirigono verso i linfonodi locoregionali dove vengono presentati all'MHC (10).

I mastociti sono riconosciuti come protagonisti dell'ipersensibilità immediata e hanno un ruolo nelle prime fasi della dermatite da contatto; i numerosi mastociti inducono il rilascio di mediatori che danno origine a diverse manifestazioni cliniche e di chemochine che richiamano basofili ed eosinofili, cellule che hanno un ruolo nelle fasi più tardive (10).

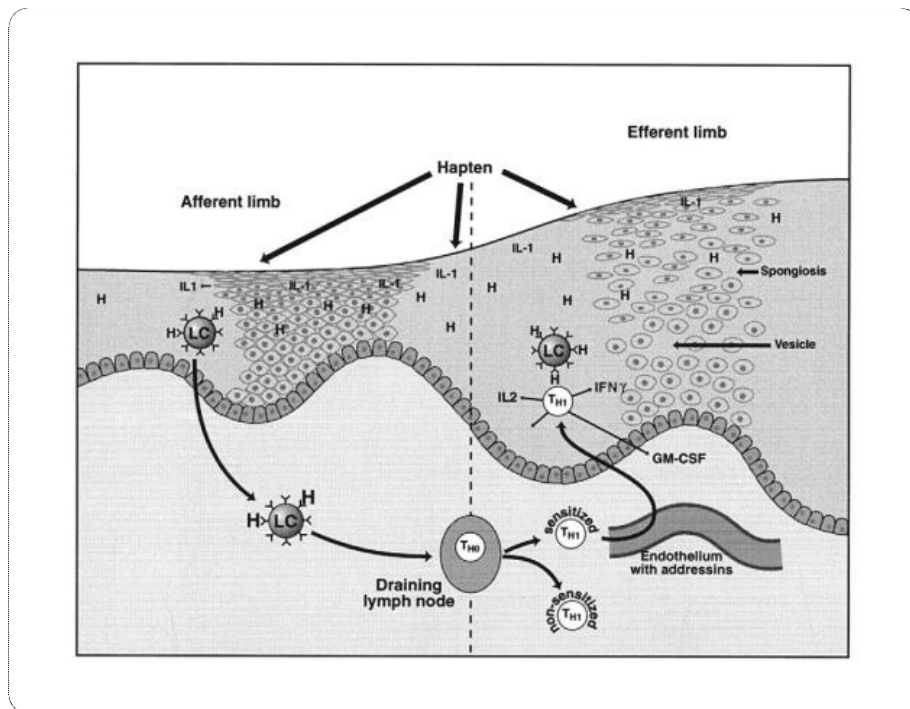


Fig. 1. Risposta immunitaria nella dermatite allergica da contatto. Un aptene entra a livello dell'epidermide e attiva i cheratinociti che rilasciano citochine infiammatorie. La cellula di Langerhans legata all'aptene migra a livello del linfonodo con presentazione alla cellula Th. La Th-1 sensibilizzata all'antigene una volta avvenuta la seconda esposizione rilascia le proprie citochine che portano alla reazione di spongiosi della cute.¹⁰

Le cellule T che intervengono nel meccanismo della dermatite da contatto sono CD4 e nello specifico Th1 è prevalente nella dermatite allergica. Queste cellule rilasciano mediatori che come IL2 e $\text{INF-}\gamma$ sono coinvolti nella risposta eczematosa di tipo spongioso. Inoltre, tramite il rilascio di IL4 e IL5 inducono la produzione di IgE e attraggono eosinofili e basofili (vedi figura 1) (10).

Il microcircolo si trova nel derma e, attraverso la vasodilatazione data da istamina, è responsabile del rossore durante l'infiammazione. Aree come viso, genitali, palmo delle mani e dei piedi sono più ricche di vasi e maggiormente predisposte a dare una reazione infiammatoria. L'espressione di molecole di adesione recluta cellule dell'infiammazione dai tessuti extravascolari, tale meccanismo è stato ampiamente dimostrato in tutte le dermatiti infiammatorie (10).

Il prurito associato alla reazione allergica è mediato da specifiche fibre nervose situate a livello della giunzione dermo-epidermica, queste fibre nervose rilasciano neuropeptidi che hanno un ruolo attivo nel processo infiammatorio della pelle; ciò è testimoniato dalla loro vicinanza con i mastociti. Tra i neuropeptidi va menzionata la sostanza P che assieme all'istamina è responsabile delle eruzioni cutanee tipiche dell'eczema.

In entrambe i tipi di lesioni l'immunoistochimica rileva un'infiltrazione di linfociti t CD4+ con poche cellule CD8+. Nella fase acuta c'è un incremento dell'espressione di IL-2, ICAM-1, HLA-DR da parte dei cheratinociti (11).

1.2.1 Eziopatogenesi della dermatite da contatto irritativa

La dermatite da contatto irritativa (ICD) è una infiammazione di tipo non immunologico che non richiede una precedente sensibilizzazione e avviene in risposta ad un'ampia gamma di irritanti di natura fisica chimica o meccanica. Multipli fattori sono coinvolti nell'eziopatogenesi della ICD, inclusi il danneggiamento della barriera cutanea, danno alle cellule epidermiche, rilascio da parte dei cheratinociti di citochine pro-infiammatorie e il ruolo del sistema immunitario innato (11).

L'esposizione ad uno specifico agente irritante può portare a un danno nei confronti della barriera epiteliale, in particolare dello strato corneo. Dal danno epiteliale deriva poi un aumento della *TEWL*, ossia la perdita di liquidi trans epiteliali per un incremento della permeabilità. In aggiunta a questa *TEWL*, gli agenti irritanti inizieranno a causare un rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-1alpha, IL-1beta, IL-6, e TNF-alpha da parte dei cheratinociti. Le suddette citochine porteranno ad un aumento della migrazione di mononucleati e polimorfonucleati nel sito di esposizione dell'allergene. Si è stimato che aria secca e variazioni di temperatura di più di 20 gradi aumentano gli effetti cutanei di questi irritanti.

Dal punto di vista immunocitochimico nelle analisi effettuate su biopsie di pazienti affetti da ICD si è vista una diminuzione delle cellule di Langerhans. Per quanto riguarda le citochine espresse, fermo restando che IL-2 e IFN γ sono importanti nella patogenesi di ICD e ACD, INF- γ risulta maggiormente espressa nelle risposte infiammatorie della dermatite irritante, al contrario di IL-2(11).

Ci sono ambiti lavorativi, come quello sanitario, in cui la dermatite da contatto irritativa è più frequente tanto da essere considerata malattia occupazionale; questi sono ambienti in cui il lavaggio delle mani avviene da 20 a 40 volte al giorno e in cui è diffuso e fortemente raccomandato l'uso di gel sanificanti a base alcolica. L'uso diffuso di tali gel durante questi anni di pandemia si è visto causare negli ospedali meno irritazione rispetto ai saponi dato che aiutano l'eliminazione di questi dalle mani. Queste considerazioni sono ora pertinenti anche per la popolazione generale visto l'aumento delle pratiche igieniche per il diffondersi del Sars-Cov-2. Nella patogenesi della ICD concorrono anche fattori endogeni, come l'idratazione della pelle, il sito anatomico coinvolto, età, sudorazione, produzione di sebo, e uso di detergenti e prodotti cosmetici, che contribuiscono tutti a modificare il pH acido della cute (7).

Dunque, possiamo affermare che ACD e ICD sono patologie diffuse in tutto il mondo, dato che in teoria qualsiasi sostanza esogena può causare o contribuire a peggiorare una condizione eczematosa se la sua esposizione è prolungata o ad alte concentrazioni. Sebbene la presentazione clinica di entrambe le forme di dermatite sia simile, la loro patogenesi è oltremodo distinta (7).

1.2.2 Eziopatogenesi della dermatite da contatto allergica

La dermatite allergica da contatto si estrinseca con una reazione di ipersensibilità di tipo IV, mediata da cellule T: si verifica a seguito della sensibilizzazione ad un particolare aptene. La risposta infiammatoria si divide in una fase di *sensibilizzazione* e una di *elicitazione*; la prima avviene in circa 10-15 giorni quando incorre il primo contatto con l'aptene che si infila al di sotto della barriera epiteliale per la prima volta. Per questo l'integrità della barriera epidermica è strettamente correlata con l'eziologia della ACD: la sua distruzione, infatti, può condurre ad una aumentata permeabilità per irritanti ed allergeni, sia di tipo ambientale che microrganismi biologici (7).

La fase di elicitazione avviene a seguito di seconde esposizioni allo stesso aptene; cellule T antigene-specifiche vengono attivate e reclutate verso il sito di esposizione.

Questa riesposizione della cute all'aptene, o all'allergene è centrale nello sviluppo della ACD. Tipicamente la severità del fenomeno allergico è correlata alle seconde riesposizioni, mentre la comparsa della clinica è sempre più veloce (7).

Nel 2018, Rastogi et al. studiarono che la maggior parte dei pazienti a cui era stata diagnosticata la dermatite allergica erano allergici a nickel, mercurio e palladio. Dato che durante l'infanzia non è rara l'esposizione a nickel, la sensibilizzazione verso questo allergene avviene molto presto e questo incrementa il rischio di ACD ad esso associata (7).

Oltre ai metalli altre cause comuni di dermatite sono dovute alla gomma; i guanti in lattice sono comunemente usati dai sanitari e in particolare la presenza di 1,3-diphenylguanidine (DPG) e cetylpyridiniumchloride rappresenta una fonte di allergia da contatto per il personale ospedaliero. Altri allergeni per la popolazione in toto sono tinte per i capelli e tatuaggi all'hennè,

conservanti aggiunti ai cosmetici, emollienti e medicazioni topiche; il linalolo, che è un composto organico spesso aggiunto nelle fragranze è anch'esso una causa comune di ACD. Viso, palpebre e mani sono le zone più comunemente colpite da eczema allergico poiché sedi di destinazione di cosmetici, creme e detergenti (7).

Dal punto di vista immunoistochimico nelle biopsie di cute affetta da ACD sono presenti alti livelli di INF- γ , IL-4, IL17A e IL-9 e di cellule CD4+ e CD3+. Inoltre, per quanto riguarda l'IL-9 è stato dimostrato un effetto diretto sui linfociti Th-1 come anche sulla stimolazione della secrezione di IL-4. Comunque, la risposta immunitaria nella DC è complessa e riguarda cellule differenti. Alcuni studi hanno dimostrato che l'espressione di IL-1beta ha un ruolo più importante nella fase di induzione della patologia dato che aumenta l'espressione di MHC II sulle cellule di Langerhans e induce l'adesione di diverse molecole infiammatorie attraverso l'espressione di ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, LFA-3(11).

1.3 Istopatologia

L'analisi istopatologica effettuata su biopsie di cute affetta da dermatite da contatto irritativa ed allergica mostra lesioni non specifiche che spesso includono spongiosi, numerosi neutrofilii nell'epidermide, capillari congesti nel derma sub epidermico, e infiltrazione perivascolare di linfociti (11).

1.3.1 Istopatologia della ICD

L'istopatologia della ICD mostra spongiosi, vescicole o bolle nell'epidermide assieme a edema intracellulare. Nel derma è presente un'infiltrazione perivascolare di neutrofilii e linfociti assieme a vasodilatazione e edema (vedi figura2). Al progredire del contatto con l'agente irritante la cute può andare incontro a cambiamenti di tipo reattivo come la lichenificazione (11).

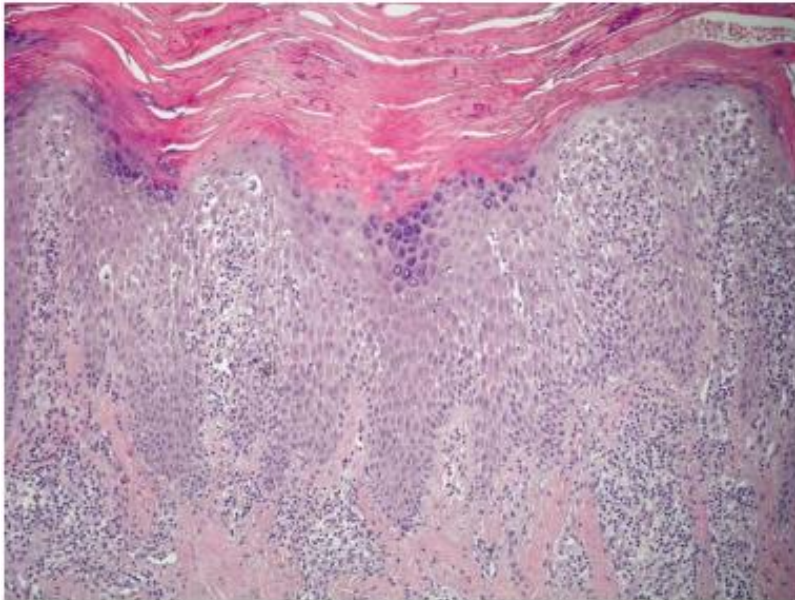


Fig. 2. Istologico di lesione della cute da ICD: si vede acantosi dell'epidermide, spongiosi, con esocitosi dei linfociti nell'epidermide spongiotico. Nel derma sub epidermico sono visibili, capillari congesti e infiltrazione perivascolare di linfociti.¹¹

1.3.2 Istopatologia della ACD

L'istopatologia della dermatite da contatto allergica mostra un'invasione perivascolare di linfociti, edema del derma, spongiosi dell'epidermide ed esocitosi nel derma. Quando la lesione persiste divenendo cronica, l'epidermide risponde con una reazione fino a dare acantosi, ipercheratosi e paracheratosi con una lieve spongiosi e derma infiltrato da varie componenti infiammatorie. Nella cute allergica ancora, si trovano spongiosi con micro-vescicole, distribuzione focale di infiltrato infiammatorio, pustole sparse e un ridotto numero di linfociti CD4(vedi figura 3) (11).

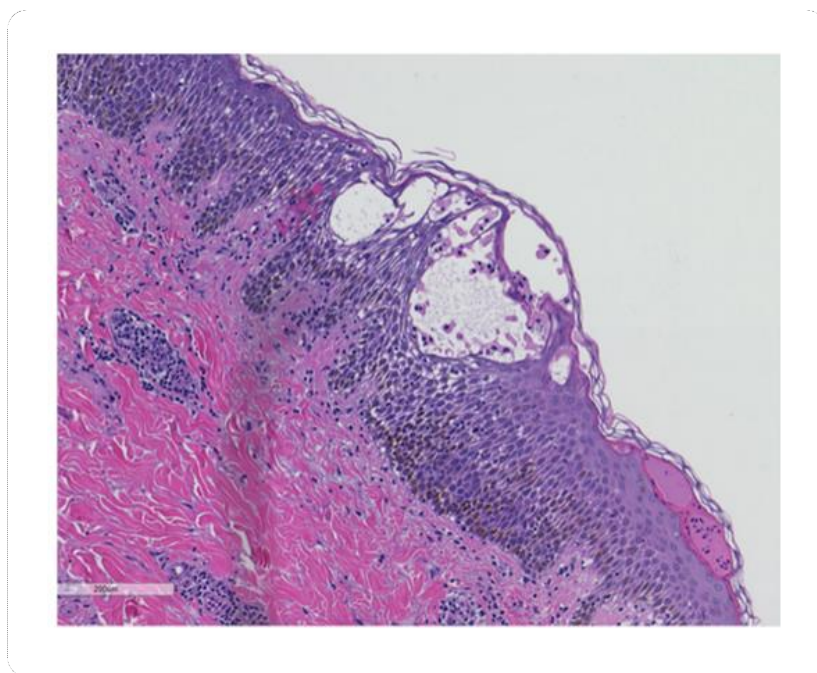


Fig.3. Dermatite acuta con edema epidermico intercellulare(spongiosi) caratteristica della ACD¹²

1.4 Clinica, confronto tra ICD e ACD

L'aspetto clinico delle due patologie può essere simile; in acuto sull'epidermide colpita da dermatite allergica si vede eritema e formazione di vescicole e papule; invece, pustole e lesioni acneiformi sono presenti solo nella ICD (13). L'ICD è più classicamente associata a dolore o bruciore da irritante mentre l'ACD da più prurito, in ogni caso c'è sovrapposizione di sintomatologia soprattutto quando ICD è dovuta ad una esposizione cronica; infatti, l'esposizione cronica può portare in entrambi i casi a fissurazioni, desquamazione, lichenificazione. ICD e ACD in fase precoce danno lesione ben demarcate e confinate all'area di esposizione, mentre ACD nelle fasi più tardive può estendersi oltre il sito di contatto (12).

ACD e ICD possono essere distinte sul piano temporale: ICD insorge dopo qualche minuto o ora dal contatto col potenziale irritante, ACD può insorgere dalle 12 alle 48 ore dopo l'avvenuta sensibilizzazione (12).

ACD è più comunemente caratterizzata da dermatite spongiosa, invece ICD può presentare in acuto necrosi dei cheratinociti, anche se le lesioni dovute ad una esposizione cronica ad allergeni più blandi possono apparire identiche a quelle della ACD, in tal caso il patch test è necessario per la diagnosi (12).

1.4.1 Aspetti clinici della dermatite da contatto irritativa

ICD può manifestarsi come una patologia acuta o cronica. Le lesioni possono apparire ovunque ma sono più comuni sulle mani. Clinicamente compaiono eritemi, vescicole, pustole, petecchie, escare, squame e lesioni, con anche prurito e dolore. Le lesioni cutanee nella ICD sono nettamente limitate all'area di contatto con l'agente e di solito asimmetriche. La lesione può sovra infettarsi con comparsa di impetiginizzazione (vedi figura 4) (11).

Dall'altro lato le lesioni croniche sono localizzate ma anche diffuse e si presentano come chiazze eritematose squamose poco definite, lichenificazione e desquamazione (14) (vedi figura 5)(11).

Le lesioni della ICD compaiono sul dorso delle mani e degli avambracci (i palmi hanno maggiore resistenza intrinseca). La patologia è di solito asimmetrica con la mano dominante maggiormente affetta. Al persistere della lesione si sviluppano lichenificazione, fissurazioni, con possibile danno degli annessi ungueali (paronichia, puntini rossi). Di solito non avvengono reazioni a distanza e le lesioni sono limitate all'area di contatto (11).



Fig.4. DIC con impetiginizzazione (11)

fig.5. Dermatite da contatto irritativa cronica(11)



1.4.2 Aspetti clinici della dermatite da contatto allergica

Nella dermatite da contatto allergica ci sono differenti fasi cliniche: la fase eritematosa con eritema non ben delimitato e edema della cute; e la fase essudativa caratterizzata da erosioni e lesioni umide (vedi figura 6). Nello stadio successivo cominciano ad apparire escare seguite da uno stadio squamoso dovute al tentativo di riparazione dello strato corneo. (11)

La ACD si sviluppa entro 24/48 dall'avvenuto contatto; le lesioni sono inizialmente asimmetriche e limitate all'area di contatto, ma molto spesso successivamente si disseminano divenendo simmetriche. Nel caso di reazioni severe avviene gonfiore e formazione di bolle. Le lesioni a distanza possono essere papulo-vescicolari. Trai sintomi generici va menzionato il prurito che si manifesta in maniera intensa. Le lesioni da ACD cronica danno lichenificazione, ragadi e appunto prurito (11)



Fig.6. manifestazione acuta di ACD¹¹

1.5 Percorso diagnostico

La diagnosi dermatologica è basata sulla storia clinica e sui sintomi presenti all'esame obiettivo. Paradossalmente qualsiasi lesione simil rash o eczema potrebbe essere una dermatite fermo restando che la distribuzione delle eruzioni dovrebbe essere congrua con l'esposizione all'allergene o all'agente irritante. Senza dubbio le aree del corpo maggiormente esposte come mani e viso sono le più prone all'azione di tali sostanze e quelle in cui la dermatite si ritrova infatti più frequentemente. La biopsia cutanea è una procedura diagnostica normalmente utilizzata nella pratica dermatologica ma per le dermatiti infiammatorie i risultati sono spesso aspecifici. Per contro il patch test risulta essere più specifico e più utile per il management del paziente (10).

Il patch test è infatti la procedura standard utilizzata per diagnosticare un'allergia da contatto risultante da una reazione di ipersensibilità di tipo secondo. Questo test in vivo ha l'obiettivo di riprodurre la fase di elicitazione a seguito del contatto con un allergene. Il patch test è realizzato applicando uno specifico allergene al di sotto della cute in condizioni standardizzate. Viene intrapreso a scopo diagnostico in pazienti con una storia di dermatite(eczema) al fine di determinare se hanno una dermatite allergica da contatto e poi di valutare la relazione tra il contatto con l'allergene e la manifestazione dermatologica. Il patch test dovrebbe essere effettuato in tutti quei pazienti nel quale il contatto allergico è sospettato oppure deve essere escluso, a prescindere da età o sito anatomico dell'eczema; altre indicazioni per il test sono: 1)condizioni che possono rappresentare una diagnosi differenziale come eritema multiforme, lichen planus, psoriasi delle mani, reazioni granulomatose o linfomatose 2) peggioramento di

una dermatite pre esistente, come dermatite atopica o seborroica e eczema nummulare 3) eruzioni causate da alcuni tipi di droghe 4) reazioni delle mucose come congiuntivite o stomatite (5).

Si dovrebbe considerare di posporre un patch test in pazienti nelle seguenti condizioni:

- Dermatite severa e generalizzata
- Trattamento immunosoppressivo sistemico senza possibilità di interruzione
- Dermatite della parte superiore del dorso o di altri siti scelti per l'applicazione delle patches
- Siti per il patch test trattati recentemente con corticosteroidi topici dato che questo sopprime la reazione di elicitazione
- Recente esposizione ai raggi ultravioletti.

La gravidanza e l'allattamento non sono considerate controindicazioni, ma molti dermatologi eseguono il test successivamente per precauzione (5).

I pazienti dovrebbero essere informati riguardo le motivazioni del patch test, i benefici che ne potrebbero trarre, come questo verrà eseguito e i suoi possibili effetti avversi. È obbligatorio informare i pazienti di evitare docce, irradiazione da parte di raggi U.V., esercizio fisico intenso, di fare attenzione alla perdita delle patches, e possibile verificarsi di prurito e reazione severe tardive (5).

1.5.1 Materiali

Vi sono differenti sistemi utilizzati per applicare e poi occludere gli allergeni. Uno dei più usati consiste nel realizzare 5 o 10 piccoli dischi di alluminio applicati con un tape non occlusivo che è stato scelto per le sue proprietà ipoallergeniche (15). Un altro sistema consiste nel realizzare

delle piccole patch rettangolari di plastica fissate con del tape anallergico. Sono anche disponibili dei test preconfezionati, ma questi sono forniti solo per un numero limitato di allergeni che non coprono tutta la serie presente nel database europeo. Questi ultimi contengono una concentrazione standard di allergene dispersa in un gel idrofilo posizionata su un adesivo a base acrilica. Non esistono dati riguardo la superiorità di un metodo rispetto ad un altro; la scelta di uno specifico test si basa sull'esperienza clinica (5).

La scelta dei materiali utilizzati per il patch test dovrebbe essere guidata dalla storia clinico-anamnestica del paziente che si basa sulla visita effettuata dal clinico. Sfortunatamente non basta testare un paziente con allergeni con cui è già venuto in contatto perché molto spesso sono le sostanze non sotto esame a dare i risultati più rilevanti (5). Andando oltre quello che dice la letteratura un dermatologo esperto dovrebbe essere in grado di predire la rilevanza clinica di alcuni allergeni in determinati pazienti, basandosi sulla storia clinica e i sintomi; dunque, è sempre bene testare i più comuni allergeni come il nickel, al contrario gli allergeni meno comuni rimangono più difficili da testare (16,17). L'impossibilità di predire a priori quali possano essere gli allergeni ha dato motivazione alla creazione di una serie di allergeni da parte della SIDAPA che devono essere testati in un paziente per sospetta dermatite. Un certo numero di sostanze, soprattutto profumi e derivati della gomma vengono confezionati sotto forma di mix per poter risparmiare spazio sulla cute in cui verranno posizionate le patch. Il rationale dell'uso di miscele di componenti è quello di garantire il corretto ammontare per ogni sostanza al fine di provocare dermatite da contatto ma essere irritante. Nel caso si verifichi una dermatite ad un mix, ogni sostanza verrà testata singolarmente. (5) La serie standard di sostanze raccomandata da SIDAPA è mostrata in tabella I. (18) Tabella I SIDAPA serie standard (18)

SERIE STANDARD SIDAPA

ALLERGENE	%	VEICOLO
PROFUMI MIX II	14	VASELINA
TIURAM MIX <i>TETRAMETIL TIURAME MONOSOLFURO</i> <i>TETRAMETIL TIURAME DISOLFURO</i> <i>TETRAEMETIL TIURAME DISOLFURO</i> <i>DIPENTAMETILEN TIURAME DISOLFURO</i>	1 0,25 0,25 0,25 0,25	VASELINA
POTASSIO BICROMATO	0,5	VASELINA
BALSAMO DEL PERÙ	25	VASELINA
FENILISOPROPIL P-FENILENDIAMINA	0,1	VASELINA
METILCLOROISOTIAZOLINONE/METILISOTIAZOLINONE	0,02	ACQUA
P-FENILENDIAMINA BASE	1	VASELINA
LANOLINA ALCOLI	30	VASELINA
COLOFONIA	20	VASELINA
NEOMICINA SOLFATO	20	VASELINA
MERCAPTOBENZOTIAZOLO MIX <i>2-MERCAPTOBENZOTIAZOLO</i> <i>N-CICLOESIL-2-BENZOTIAZIL-SULFENAMIDE</i> <i>DIBENZOTIAZIL DISULFIDE</i> <i>MORFOLINIL MERCAPTOBENZOTIAZOLO</i>	2 0,5 0,5 0,5 0,5	VASELINA
RESINA EPOSSIDICA	1	VASELINA
FORMALDEIDE	2	ACQUA
MERCAPTOBENZOTIAZOLO	2	VASELINA
RESINA P-TER-BUTILFENOLFORMALDEIDICA	1	VASELINA
NICHEL SOLFATO	5	VASELINA
IDROCORTISONE 21-ACETATO	1	VASELINA
PROFUMI MIX SORBITAN SESQUIOLEATO <i>ALFA-AMILCINNAMALDEIDE</i> <i>ALDEIDE CINNAMICA</i> <i>ALCOOL CINNAMICO</i> <i>MUSCHIO DI QUERCIA ASSOLUTA</i> <i>IDROSSICITRONELLALE</i> <i>EUGENOLO</i> <i>ISOEUGENOLO</i> <i>GERANIOLO</i>	8 + 5 1 1 1 1 1 1 1 1	VASELINA
COLORANTI DISPERSI MIX <i>DISPERSO BLU 35</i> <i>DISPERSO GIALLO 3</i> <i>DISPERSO ARANCIO 1</i> <i>DISPERSO ARANCIO 3</i> <i>DISPERSO ROSSO 1</i> <i>DISPERSO ROSSO 17</i> <i>DISPERSO BLU 106</i> <i>DISPERSO BLU 124</i>	6,6 1 1 1 1 1 1 0,3 0,3	VASELINA

PARABENI MIX	16	VASELINA
<i>METILE P-IDROSSIBENZOATO</i>	4	
<i>ETILE P-IDROSSIBENZOATO</i>	4	
<i>PROPILE P-IDROSSIBENZOATO</i>	4	
<i>BUTILE P-IDROSSIBENZOATO</i>	4	
BENZOCAINA	5	VASELINA
COBALTO CLORURO	1	VASELINA
DIMETILAMINOPROPILAMINA	1	ACQUA
DIBROMODICIANOBUTANO	0,3	VASELINA
BUDESONIDE	0,01	VASELINA
LYRAL	5	VASELINA
METILISOTIAZOLINONE	0,2	VASELINA
SORBITAN SESQUIOLEATO	20	VASELINA
2-IDROSSIETIL METACRILATO	2	VASELINA

La serie SIDAPA standard è dinamica e soggetta a continue rivalutazioni e modifiche occasionali dipendenti dalle esposizioni a cui viene sottoposta la popolazione e la prevalenza di dermatite da contatto allergica (5).

Gli allergeni vengono conservati nella vaselina e poi ubicati all'interno di una siringa con indicate nell'etichetta nome, concentrazione della sostanza e data di scadenza. La vasellina è poco costosa, pratica, permette una buona conservazione e può essere mischiata con molte sostanze. Alcune sostanze sono però testate in maniera migliore in acqua o etanolo (5).

1.5.2 Sito anatomico di applicazione dei test e tempo di occlusione

Il sito anatomico di applicazione dei cerotti è sulla parte superiore del dorso, la schiena offre infatti una superficie anatomica sufficiente a garantire una buona occlusione e l'applicazione di un numero sufficiente di patch. Inoltre, questa parte del corpo di solito non è affetta da patologia, non viene esposta al sole frequentemente ed è più difficile da grattare in caso di prurito (5).

Il tempo di occlusione è quello durante il quale i cerotti del test rimangono applicati alla cute. L'esposizione dello strato corneo all'aptene è ottenuta mediante il posizionamento di cerotti ben adesi alla cute; la penetrazione della sostanza è forzata da questo meccanismo occlusivo (5). È stato verificato che dopo un giorno è possibile ottenere delle eventuali reazioni positive, ma le linee guida raccomandano un tempo di occlusione di 48 ore (19).

1.5.3 Rimozione dei cerotti e lettura dei risultati

Il giorno di applicazione del cerotto è il giorno zero (G0) e dopo due giorni di occlusione i cerotti vanno rimossi; la lettura dei risultati può avvenire al giorno due, giorno tre, giorno quattro e intorno al giorno sette. La lettura al tempo G3 o G4 è obbligatoria mentre quella al G7 è necessaria per alcuni tipi di allergeni come corticosteroidi e antibiotici. (20) La lettura del patch test si basa su ispezione e palpazione del sito con il possibile manifestarsi di eritema, infiltrazioni, papule, vescicole. La positività al patch test si riporta come "+", "++", o "+++" (vedi figure 7,8,9) (10). Reazioni dubbie vengono riportate con la dicitura "?+", ciò significa che saranno necessarie ulteriori verifiche, ad esempio, la ripetizione del test con altri dosaggi. La miscela di fragranze e i tiurami causano spesso reazioni eritematose ben delineate, mentre le reazioni da dermatite Irritante sono costituite da margini ben delimitati e da raggrinzimento della superficie di contatto (5).

Una reazione morfologicamente positiva al patch test ad una concentrazione non irritante della sostanza è segno di dermatite da contatto. Il passo successivo è determinare come il paziente possa essere stato a contatto con l'allergene e se ha attualmente o ha avuto in passato segni di dermatite. Quindi per diagnosticare una dermatite da contatto occorre la dimostrazione dell'avvenuto contatto con la sostanza e la rilevazione clinica dei sintomi; tale rilevanza clinica è definita come esposizione alla sostanza sensibilizzante e presenza di dermatite cutanea che è spiegabile per esposizione, tipo, sede anatomica e decorso (5).



Fig.7. Patch test positive + (10)



Fig.8. Patch test positive ++ (10)



Fig.9. Risposta irritativa dopo patch test (10)

1.6 Comorbidità: Dermatite atopica

La Dermatite atopica è una patologia cronica infiammatoria a decorso altalenante, che può riguardare bambini e adulti. Alla base vi è un'attivazione sregolata dei T helper di tipo 2. Interessa il 15/20% dei bambini sotto i 5 anni, e coinvolge l'1-3% degli adulti; nella metà dei casi la diagnosi viene fatta tra 6 e 24 mesi (21).

L'infiammazione della dermatite atopica coinvolge principalmente i linfociti T helper di tipo 2 (TH2), sia in fase acuta che cronica, con un contributo nella fase cronica dei linfociti T helper di tipo 1 (TH1). Le cellule TH2 producono varie interleuchine, tra cui IL-4 e IL-13 che in particolare promuovono la rottura della barriera cutanea, favorendo l'ingresso di allergeni e patogeni (21).

Sono presenti 3 momenti essenziali nella patogenesi della dermatite atopica: 1. Riduzione del contenuto di ceramidi epidermiche ed alterazione della filaggrina (glicoproteina che favorisce l'adesione inter-cheratinocitaria), con aumento della TEWL (trans-epidermal water loss). 2. Perdita della funzione di barriera della cute, con riduzione della selettività della stessa (assorbimento di acqua, batteri, antigeni, virus). 3. Attivazione dei cheratinociti, cellule di

Langerhans, presentazione degli antigeni ai linfociti Th, reazioni immunologiche eccessive di tipo immediato (mastociti) e ritardato (T helper 2). La cute atopica diviene così rossa e secca (xerotica) (21).

Recenti revisioni sistematiche hanno suggerito che l'ACD è un problema clinico significativo sia nei bambini che negli adulti con DA. I pazienti con dermatite atopica (AD) presentano infatti un'aumentata penetrazione di allergeni, disregolazione immunitaria, uso frequente di emollienti e di prodotti topici e vie citochimiche comuni con la DAC che possono predisporre l'insorgenza nei medesimi soggetti. Sebbene ciò rimanga controverso, l'ACD rimane un'importante comorbidità e potenziale esacerbante della DA. Gli allergeni più comuni rilevati nella pratica clinica includono lanolina, neomicina, formaldeide e miscele di profumi che si trovano comunemente nei prodotti per la cura personale dei pazienti affetti da AD (22).

Generalmente la dermatite atopica compare nell'infanzia, già a tre mesi. Nella fase acuta, le lesioni sono molto pruriginose, rosse, spesse, chiazze squamose o placche che possono erodersi con il grattarsi. Nella fase cronica, lo sfregamento e il grattamento danno luogo a lesioni cutanee che appaiono secche e lichenificate (21).

La distribuzione delle lesioni è specifica per l'età. Nei neonati, le lesioni si sviluppano tipicamente sul viso, sul cuoio capelluto, sul collo, sulle palpebre e sulle superfici estensorie delle estremità.

Nei bambini più grandi e negli adulti, le lesioni si presentano sulle superfici flessorie come il collo, le fosse anticubitali e poplitee (21).

Il prurito intenso è una caratteristica chiave. Il prurito spesso precede le lesioni e peggiora con aria secca, sudorazione, irritazione locale, indumenti di lana e stress emozionali (21).

Data la varietà sintomatologica la DA è spesso difficile da diagnosticare soprattutto in individui adulti. La diagnosi si basa perlopiù su segni e sintomi dato che non ci sono segni dermatologici tipici o biomarker universalmente accettati. I criteri diagnostici sono vengono infatti spesso modificati basandosi sulla clinica e sul consenso degli esperti (21).

Il trattamento della dermatite atopica richiede l'applicazione topica cronica di emollienti e antinfiammatori e molti di questi prodotti topici sono risultati sensibilizzanti da contatto. Allergeni comuni rilevanti includono lanolina, neomicina, formaldeide, miscela di composti e fragranze che infatti si trovano comunemente nei prodotti per la cura personale dei pazienti con dermatite atopica (22).

Un'idea emergente è il ruolo della colonizzazione batterica nella dermatite atopica considerando come essa, stimolando un ambiente infiammatorio, possa portare a una maggiore sensibilizzazione da contatto (22).

1.7 Trattamento

Nei pazienti con dermatite da contatto la priorità è di identificare ed evitare la sostanza causale; i sintomi possono essere alleviati tramite lozioni lenitive mentre bagni con avena colloidale possono trattare le lesioni essudanti. Lesioni localizzate di dermatite allergica da contatto vengono controllate con terapia topica steroidea in maniera efficace utilizzando triamcinolone 0.1% o clobetasolo 0.05%. Nelle aree con cute più sottile (es. superficie flessoria, palpebre, viso, regione genitale) si usano steroidi a più bassa potenza come pomate con desonide che danno minor rischio di atrofia. Non ci sono dati sufficienti al supporto del trattamento di dermatite irritante da contatto con pomate steroidee, ma dato che è spesso clinicamente indistinguibile dalla DAC, anche queste forme vengono trattate così in maniera soddisfacente (23).

Se la dermatite da contatto riguarda un'area più estesa (più del 20%) viene intrapresa una terapia con steroidi sistemici che danno sollievo tra le 12 e le 24 ore. La terapia consiste in 0.5 fino a 1 mg per kg al giorno di prednisone per cinque /sette giorni. Se il paziente nota un miglioramento dei sintomi la dose può essere ridotta al 50% per i sette giorni successivi. Le pomate a base di cortisonici steroidei sono raccomandate perché mantengono contatto con la pelle a lungo e hanno un basso rischio di reazione allergica (22). Per forme scarsamente responsive si sono dimostrati efficaci anche gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus), i quali, essendo privi degli effetti collaterali a lungo termine tipici degli steroidi locali, quali l'atrofia cutanea, sono adatti anche ad un utilizzo prolungato. Gli antistaminici sistemici sono utili nel controllo dell'eventuale sintomatologia pruriginosa, mentre solo di rado (forme diffuse e resistenti alle terapie topiche) sono necessari corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori quali la ciclosporina. Recentemente è stata inoltre dimostrata l'efficacia dell'alitretonina (acido 9-cis-retinoico) per il trattamento della DAC cronica delle mani (24).

CAPITOLO 2: PANDEMIA DA COVID 19 E IMPATTO SULL'EPIDEMIOLOGIA DELLA DERMATITE DA CONTATTO ALLERGICA NELLA POPOLAZIONE

2.1 COVID 19 cenni storici

Il virus Sars-Cov-2 è stato identificato per la prima volta nella regione di Wuhan in Cina nel dicembre del 2019 (2) e da lì si è velocemente diffuso in tutto il mondo con più di 600 milioni di contagi e 6 milioni di decessi in tutto il mondo (dati settembre 2022) (25). L'Organizzazione Mondiale della sanità ha dichiarato lo stato di pandemia L'11 marzo 2020 (4).

Il Sars-Cov-2 fa parte della famiglia dei Coronaviridae che assieme ad altri coronavirus sono stati per prima identificati in pipistrelli e poi si sono diffusi ad altre specie animali; i coronavirus hanno la capacità di effettuare lo spill over, ossia di effettuare il salto di specie, da bacino animale ad essere umano; la loro caratteristica principale è l'adattamento a nuovi ambienti grazie a continue mutazioni e modificazioni del tropismo dell'ospite; ecco perché la minaccia da parte di questi virus è sempre costante (2).

Generalmente i coronavirus possono causare sintomatologia respiratoria, gastrointestinale fino a dare quadri infiammatori multi-sistemici che possono mettere a repentaglio la vita del soggetto affetto. L'estensione degli effetti del virus al di fuori dell'apparato respiratorio è dato dal pattern di espressione del recettore ACE2 e dalla reazione esagerata del sistema immunitario (2).

2.1.1 Struttura e meccanismo di ingresso nelle cellule

Il coronavirus ha uno dei più grandi genomi tra tutti i virus a RNA con valori dai 27 ai 32 Kb. Nello specifico ogni virione di SARS-CoV2 ha un diametro di circa 50-200 nm e presenta quattro proteine strutturali note:

la **Proteina S** (*spike*) che forma delle protrusioni sulla sua superficie conferendogli l'aspetto di una corona. La proteina spike permette al virus di attaccarsi alla membrana della cellula ospite mediante il legame con i recettori dell'enzima ACE2 con affinità molto più elevata rispetto ai coronavirus emersi precedentemente. La proteina S può essere divisa in due subunità; la subunità S1 che contiene il dominio di unione al recettore ed è responsabile dell'attacco iniziale del virus alla cellula ospite e la subunità S2 responsabile della fusione nella membrana cellulare più un dominio N terminale e uno C-terminale. Le altre sono **proteina E** (involucro) e **proteina M** (membrana) che contribuiscono all'assemblaggio e alla gemmazione del virus attraverso le interazioni con altre proteine virali e la **proteina N** (nucleocapside).

Il virus entra nella cellula ospite grazie al legame tra proteina S e recettore cellulare dell'ACE2 che porta all'endocitosi dello stesso. Il legame sembra avvenire tra i residui 272 e 537 della proteina S virale. L'ingresso del virus nella cellula attraverso il recettore ACE2 sarebbe molto più lento e difficile se non fosse "aiutato" da alcune proteasi. Moltissimi studi suggeriscono che alcune proteasi situate sulla superficie cellulare, in strettissima vicinanza con il recettore ACE2 (possiamo immaginarle come "adese" al recettore ACE2), facilitano l'ingresso del virus nella cellula. Altre proteasi facilitano la diffusione del virus una volta che questo è penetrato all'interno della cellula. In particolare, la serin-proteasi TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2, un membro della sottofamiglia Hepsin-TMPRSS) è un enzima proteolitico

transmembrana, che strutturalmente e funzionalmente fa parte del recettore ACE2 (sebbene sia stechiometricamente separato dal sito enzimatico dell'ACE2). È proprio il TMPRSS2 che “attacca” l'unità S1 della proteina S virale e, grazie alla sua attività enzimatica, la distacca dall'unità S2. A distacco avvenuto, l'unità S2 virale si fonde con la cellula e attraverso tale unità avviene il trasferimento del contenuto virale all'interno della cellula. Tale attività enzimatica (distacco dell'unità S1) aumenta di quasi 100 volte l'ingresso del virus nella cellula attraverso il recettore ACE2. Sulla base di questi dati, è possibile ipotizzare che una maggiore espressione a livello alveolare polmonare delle proteasi di superficie all'interno del recettore ACE2 potrebbe contribuire a spiegare la maggiore tendenza del SARS-CoV-2, rispetto a ceppi virali similari, a causare gravi infezioni a livello bronchiolo alveolare (26).

Una volta liberato l'RNA virale, avendo un orientamento positivo, viene trascritto dai ribosomi del RE della cellula in una catena polipeptidica, da cui si scinde la proteasi principale (MPro) che taglia il resto delle proteine dalla catena polipeptidica iniziale. Tra le proteine clivate vi è la RNA polimerasi del SARS CoV2, RdRP (RNA polimerasi RNA dipendente), che dalla copia originaria di RNA a filamento positivo copia gli intermedi replicativi a orientamento negativo da cui poi saranno sintetizzate le nuove copie di RNA virale (26).

Durante la biosintesi e la maturazione nella cellula infetta, la proteina S viene scissa dalla furina nell'apparato di Golgi nelle subunità S1 e S2, che rimangono associate. La proteina S del virus è quindi costituita da due subunità associate in modo non covalente. I virus assemblati gemmano nel lume del Golgi e raggiungono la membrana plasmatica attraverso la via secretoria, dove vengono rilasciati nello spazio extracellulare dopo che le vescicole contenenti il virus si fondono con la membrana plasmatica. Una volta che il SARS-Cov-2 si diffonde esso viene riconosciuto dai recettori Toll-like (TLR) che inducono la produzione di interferoni di tipo I. Tra questi, i TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 attivano risposte immunitarie antivirali: in particolare i TLR7 e

TLR8 risiedono negli endosomi e hanno dimostrato di indurre citochine proinfiammatorie in risposta all'RNA del SARS-CoV-2 . I TLR7 e TLR8 sono entrambi espressi nel tessuto polmonare (27). Inoltre, i macrofagi possono anche fungere da serbatoio virale e supportare in minima parte l'ingresso di SARS-CoV-2 e la sua replicazione. Sebbene le cellule dendritiche e altre cellule immunitarie non siano infettate da SARS-CoV-2, possono infatti fungere da trasportatori per il virus (26). (vedi figura 10).

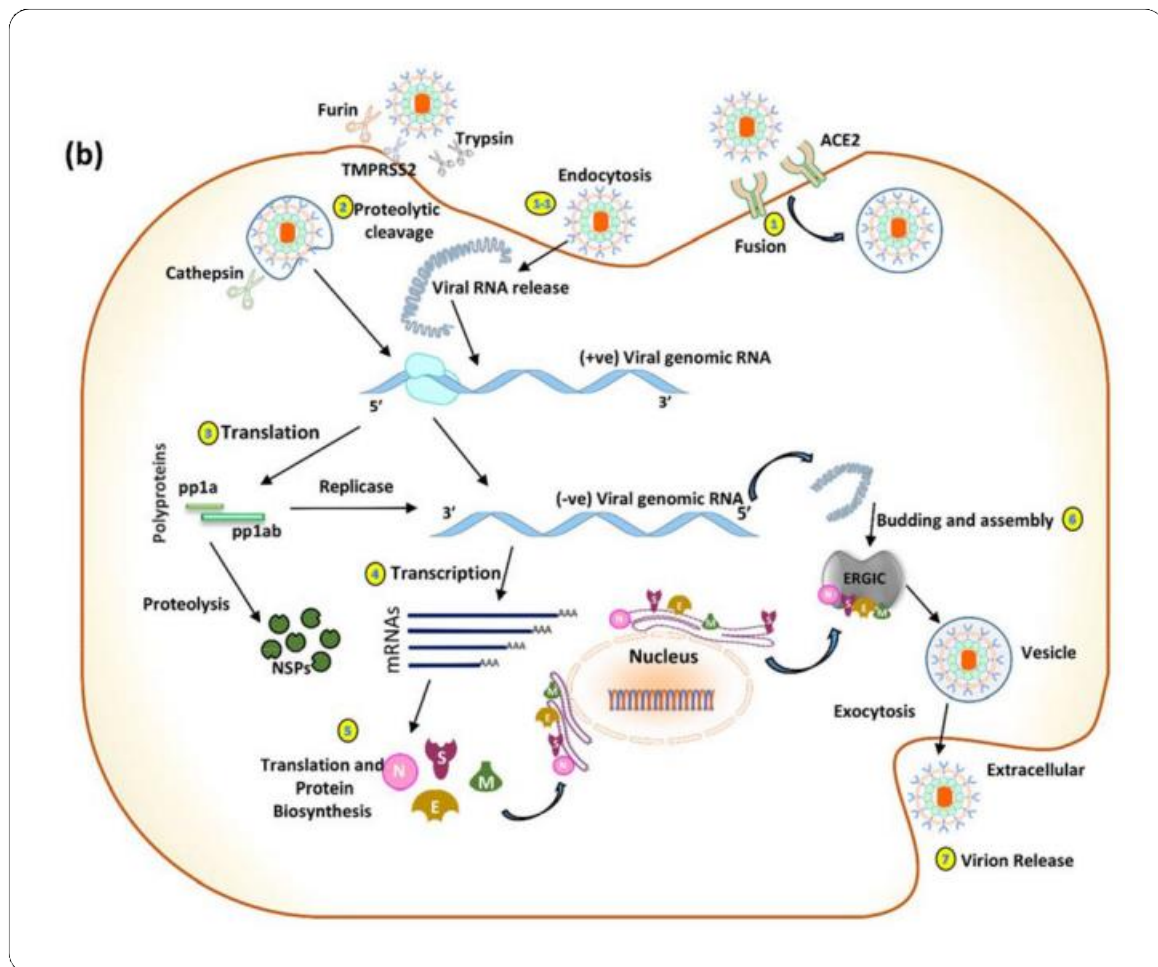


Fig.10 Ingresso nella cellula, replicazione, formazione del virione ed esocitosi del virus SARS-CoV-2

(2)

2.1.2 Modalità di infezione e sintomi

La malattia da COVID-19 può diffondersi in quattro modi, che comprendono tre vie “dirette” e una quarta indiretta.

La prima via di trasmissione proposta è droplet, mediante goccioline infettive espulse da tosse o starnuti su una membrana mucosa (bocca, naso, occhi). Questa modalità di trasmissione viene anche descritta come trasmissione tramite droplet ($\geq 5 \mu\text{m}$ di diametro): la saliva o le secrezioni respiratorie generate dal tratto respiratorio di un soggetto infetto soprattutto con la tosse o starnuti e nebulizzate a distanze brevi

La seconda via possibile è tramite aerosol (particelle con diametro $< 5 \mu\text{m}$) che si possono propagare a distanza maggiore di 1 metro, provenienti da fonti consolidate come la ventilazione meccanica, tracheotomia o la broncoscopia perciò possibile solo in ambito ospedaliero.

La terza via è per contatto diretto (ad esempio baciando, toccando le mani o altre parti del corpo contaminate da materiale respiratorio o fecale infettivo).

La quarta via di trasmissione, ovvero quella indiretta, avviene per contatto con superfici contaminate, che tuttavia sono considerate probabili fonti di trasmissione rare.

Sebbene possa verificarsi viremia, l'infezione trasmessa dal sangue non è considerata tra le principali fonti di trasmissione (28).

La trasmissione può essere evitata mantenendo una distanza di 2 m tra due persone, indossando le mascherine quando non è possibile mantenere la distanza interpersonale, praticando il lavaggio accurato delle mani con acqua e sapone o gel a base alcolica e isolando le persone infette (2).

L'OMS, nel Situation Report n. 12 del 1° febbraio 2020, ha dichiarato che il meccanismo principale di trasmissione del SARS-CoV-2 è il contatto con i casi sintomatici (persone che hanno contratto l'infezione e hanno già manifestato i sintomi della malattia), ma ha riconosciuto la possibilità più rara di una trasmissione da persone con infezione non ancora sintomatiche, in analogia con quanto già noto per altri coronavirus come il MERS-CoV (29).

Le particelle virali vengono assorbite attraverso la mucosa respiratoria e potenzialmente attraverso le congiuntive. Le particelle più piccole di 10 µm hanno maggiori probabilità di penetrare in profondità nel polmone e causare infezioni. Il coronavirus non è attualmente considerato un virus airborne, cioè trasportato dall'aria, quindi, le precauzioni per la via aerea non sono raccomandate. Tuttavia, alcune procedure, in particolare quelle associate alla gestione delle vie aeree, possono creare aerosol contenenti virus che persistono nell'aria e quindi rischiano la trasmissione su distanze superiori a 2 m (30).

L'infezione da SARS-CoV-2 si è rivelata altamente patogena; provoca sintomi gravi simili a quelli dell'influenza che possono più frequentemente evolvere in polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), insufficienza renale e morte. I sintomi più comuni sono febbre, tosse e dispnea, che hanno incidenza rispettivamente dell'83%, 82% e 31% come riportato in uno studio epidemiologico (31). Il periodo di incubazione della COVID-19 è rapido: ~5-6 giorni rispetto ai 2-11 giorni delle infezioni da altri coronavirus. Con il progredire della pandemia, è diventato sempre più chiaro che la COVID-19 non comprende solo malattie respiratorie/gastrointestinali, ma può anche avere complicazioni a lungo termine, come l'infiammazione del miocardio (32). Inoltre, la COVID-19 grave non è limitata alla popolazione anziana come inizialmente riportato; anche i bambini e i giovani adulti sono a rischio. Nel complesso, la COVID-19 si presenta inizialmente con sintomi "influenzali" e può poi progredire fino a un'infiammazione sistemica pericolosa per la vita e

a una disfunzione multiorgano (33).

2.2 Misure preventive

L'OMS definisce l'igiene delle mani la più semplice ed economica precauzione per contrastare le infezioni, compresa quella da SARS-CoV-2. Perché il lavaggio delle mani sia efficace occorre che la procedura sia eseguita per 40 secondi avendo cura di insaponare e sfregare il sapone sul palmo, sul dorso e nello spazio tra le dita. Le mani vanno sciacquate con acqua corrente pulita, fredda o tiepida. In assenza di acqua si raccomanda il frizionamento delle mani con soluzione alcolica per 20-40 secondi (29).

Poiché non esiste un'unica misura in grado di fornire una protezione completa, la maschera facciale dovrebbe essere utilizzata insieme all'igiene delle mani quando ci si reca in ambienti pubblici o si prendono mezzi di trasporto pubblici, unitamente a un allontanamento sociale e fisico (34). Gli operatori sanitari che hanno agito e agiscono tutt'ora in prima linea sono stati obbligati per la tutela della propria salute e di quella degli assistiti all'uso di Dispositivi di Protezione Individuale(34). I DPI utilizzati sono stati, camici impermeabili, dispositivi di protezione individuale antiparticolato (mascherine facciali), schermi facciali o occhiali di protezione e guanti, oltre alle consuete precauzioni per la prevenzione della trasmissione per contatto (ad es. lavaggio delle mani e igiene respiratoria) per evitare potenziali infezioni. Per la protezione delle vie respiratorie dai droplets, si utilizzano mascherine chirurgiche resistenti ai fluidi e facciali filtranti ad alte prestazioni, classificate come FFP1, FFP2, FFP3 in base a un livello di protezione crescente. La filtrazione di queste maschere è ottenuta dalla combinazione di una rete di microfibre di propilene e carica elettrostatica con efficienza del 80% per le FFP1, 94% per le FFP2 e 99% per le FFP3, devono essere ben adattate al viso e coprire naso e bocca (35). Al momento del posizionamento è necessario utilizzare i sistemi di regolazione (elastici, fascia nasale, adattamento al mento) coprendo completamente bocca

e naso ed evitando la presenza di perdite d'aria. Una volta utilizzati, la rimozione dei DPI avviene rimuovendo per prima cosa i guanti (se utilizzati), poi bisogna effettuare l'igiene delle mani con soluzione alcolica, successivamente togliere la mascherina, infine praticare nuovamente l'igiene delle mani (36).

Tra le misure di protezione di base contro il COVID-19, la necessità di lavarsi le mani frequentemente e in modo prolungato utilizzando sapone e di utilizzare regolarmente disinfettanti per le mani a base di alcol è ben consolidata per l'intera popolazione. Gli operatori sanitari in generale, e in particolare quelli coinvolti nella cura diretta dei pazienti con infezione da COVID-19, devono indossare quotidianamente dispositivi di protezione individuale (DPI) per molte ore e anche adottare misure preventive generali al di fuori del loro lavoro (37). Raccomandazioni che riguardano le precauzioni per la via aerea sono state obbligatorie solo per le procedure che generano aerosol (ad esempio intubazione, broncoscopia, fisioterapia e aspirazione) (35). Il rischio infettivo al virus potrebbe essere più elevato quando i DPI sono stati indossati per un periodo di tempo più lungo o dopo che si presta assistenza ad una persona affetta. Per questo motivo, sono necessari protocolli e precauzioni speciali quando si rimuovono i DPI. L'educazione alle linee guida e sulle precauzioni di barriera è necessaria per proteggere gli operatori sanitari (34) ma è stata estesa anche alla popolazione generale come misura essenziale per prevenire il contagio.

2.3 Allergeni presenti nei dispositivi di protezione individuale o legati alle misure d'igiene

Poiché gli operatori sanitari e la popolazione in generale hanno attuato una rigorosa igiene delle mani, l'ACDS (american contact Dermatitis society centers for disease control and prevention) ha previsto un aumento di ICD e ACD. Durante l'epidemia di COVID-19 in Cina, il 66,1% degli operatori sanitari si lavava le mani più di 10 volte al giorno, ma solo il 22,1% applicava creme idratanti dopo il lavaggio delle mani. La maggiore frequenza di lavaggio delle mani in contrasto con la minore frequenza di applicazione di creme idratanti crea uno squilibrio che predispone a un aumento del rischio di dermatite delle mani anche in soggetti facenti parte della popolazione e non precedentemente atopici.

2.3.1. Saponi

Per prevenire la trasmissione del virus, il CDC (centro per il controllo e prevenzione delle patologie) raccomanda di lavarsi frequentemente le mani con acqua e sapone per 20 secondi; in alternativa, se acqua e sapone non sono disponibili, si può usare un disinfettante per le mani contenente una dose di 60% di alcol (1). Con il termine sapone si indica una sostanza con una specifica composizione chimica (38). Il sapone si crea quando un grasso interagisce con un alcalo, ottenendo un sale di acido grasso con proprietà detergenti. Il pH tipico di un vero sapone è di circa 9-10 (39). Il sapone rimuove la sporcizia e inattiva i virus interrompendo la membrana lipidica e i lipidi intracellulari. Esistono prove a sostegno del fatto che il sapone è il metodo più efficace per l'igiene delle mani anche rispetto ai disinfettanti per le mani (40). Il lavaggio delle mani con acqua e sapone ha l'ulteriore vantaggio di eliminare fisicamente i detriti e gli agenti patogeni con l'acqua corrente. Sebbene i saponi siano efficaci nel rimuovere i detriti, rimuovono anche i lipidi intracellulari benefici e danneggiano le proteine presenti nello strato corneo della pelle(39).

L'eliminazione di questi lipidi e proteine benefiche compromette lo strato corneo e aumenta la sensibilità e l'irritazione della pelle.

2.3.2. Detergenti antisettici

I detergenti antisettici sono saponi o detergenti sintetici addizionati di una componente antimicrobica. Questi ingredienti antimicrobici alterano l'integrità della membrana virale (41). Alcoli, candeggina e le soluzioni contenenti iodofori sono le più efficaci contro i virus (42). L'attività antivirale dell'alcol è attribuita alla sua capacità di denaturare le proteine (43). L'attività antivirale dello iodio di povidone è nota per penetrare rapidamente nelle cellule dei microrganismi, inattivare la replicazione cellulare e compromettere la sintesi proteica (44). Diversi ingredienti antimicrobici sono stati esaminati e valutati in base alla loro efficacia relativa come agenti virucidi e la potenziale allergenicità. I dati del NACDG (North American Contact Dermatitis Group) dimostrano che i tassi di ACD occupazionale dovuti a cloroxilenolo e cocamide DEA, presenti negli igienizzanti e nei detergenti per le mani, sono stati più elevati tra gli operatori sanitari rispetto a quelli non sanitari. Altri potenziali allergeni sono il glicole propilenico, la cocamidopropyl betaina e la clorexidina (12).

2.3.3. Disinfettanti a base alcolica

I disinfettanti a base alcolica agiscono penetrando nella membrana virale per denaturare e coagulare le proteine, interrompere il metabolismo e indurre la lisi della particella virale (45).

Nel 2017, uno studio ha valutato l'attività virucida di tali disinfettanti contro una varietà di patogeni virali, tra cui la SARS-CoV. Questo studio ha determinato che i disinfettanti a base di etanolo e isopropilico erano disinfettanti efficaci durante la precedente epidemia di SARS-CoV del 2002 (46).

Per quanto riguarda la COVID-19, il CDC (center for disease control and prevention) raccomanda per il lavaggio delle mani etanolo in concentrazione superiore al 60% o isopropanolo superiore al 70% (47). Inoltre, il CDC raccomanda i prodotti a base alcolica che contengano emollienti o idratanti a bassa allergenicità come alternativa ai saponi e ai detergenti più aggressivi, per ridurre al minimo le irritazioni (48). Per quanto riguarda la dermatite delle mani, i detergenti a base alcolica hanno procurato secchezza della pelle e seguente ICD inoltre dato che spesso contengono profumi, tocoferolo, glicole propilenico, benzoato, e alcol possono anche causare ACD (4). In ogni caso questi, se ben formulati hanno conferito tassi più bassi di ICD rispetto ad altri metodi di igiene delle mani, come acqua e sapone. (43)

2.3.4. Profumi

La prevalenza di ACD come conseguenza di fragranze nella popolazione generale è stata stimata tra l'1,8% e il 4,2% (49).

Lo screening per l'allergia da contatto alle sostanze profumate nei patch test di routine si ottiene utilizzando due miscele di fragranze (I e II), che contengono rispettivamente 8 e 5 componenti singoli. La miscela di fragranze I è ancora la miscela di screening più importante composta da sette sostanze chimiche e un estratto naturale (Evernia prunastri). Tra i suoi componenti, l'alcol cinnamilico e la corrispondente aldeide, il cinnamale, sono importanti allergeni (50).

Nonostante ciò, è stato ripetutamente riscontrato che utilizzando questi mix come screening viene diagnosticata solo circa la metà di tutti i pazienti allergici alle fragranze; quindi, alcuni reparti testano regolarmente tutte le 26 fragranze che attualmente necessitano di essere etichettate secondo regolamento nell'UE (51).

Nel campo dell'allergia da contatto alle fragranze l'argomento di maggiore interesse attualmente è il ruolo degli idroperossidi terpenici come prodotti di auto-ossidazione dei terpeni usati come fragranze, e in particolare, degli idroperossidi di limonene e linalolo (Lim-OOHs e Lin-OOHs, rispettivamente). Questi si sono dimostrati importanti allergeni da contatto durante i patch test. (50).

Da uno studio americano è emerso che i profumi erano tra i principali allergeni presenti nei disinfettanti per le mani più comunemente utilizzati dai sistemi ospedalieri statunitensi, dunque tra i probabili responsabili di dermatiti allergiche da contatto sia in pazienti che

operatori sanitari (52).

2.3.5. Formaldeide e altre sostanze presenti nelle mascherine facciali

Sono stati riportati vari casi di sensibilizzazione ai componenti delle maschere facciali usate dai professionisti sanitari ma anche dalla popolazione durante la pandemia (12).

Il tipo e la composizione dei DPI, la durata dell'uso e le condizioni cutanee sottostanti sono tutti fattori potenziali per lo sviluppo di CD ai DPI facciali (4). La composizione dei materiali dei DPI facciali è da prendere in considerazione soprattutto nei casi sospetti di ACD, poiché gli additivi e i materiali utilizzati nel loro processo di produzione rappresentano la causa più comune di dermatite allergica(4). Il *dibromodicianobutano* è un conservante che si trova nelle mascherine chirurgiche che è stato segnalato come causa di ACD (53). L'ACD da formaldeide in una maschera chirurgica in polipropilene è stata recentemente riportata nel contesto della COVID-19(54). Le miscele di coloranti tessili nelle maschere chirurgiche o di tessuto sono stati segnalati come causa primaria di ACD (4). Altri allergeni da contatto identificati includono i *poliuretani* (toluene-2,4-diisocianato, 4,4'-diamminodifenilmetano, esametilene diisocianato) e i conservanti che rilasciano *formaldeide* (formaldeide, 2-bromo-2-nitropropano 1,3-diolo). Una quantità limitata di formaldeide può essere rilevata anche nelle maschere in polipropilene come sottoprodotto della degradazione. Anche i DPI per il viso contengono *metalli* potenzialmente allergenici come il nichel e il cobalto nel nasello della maschera. Inoltre, è stata segnalata un'ACD da DPI facciali a base di acceleratori della gomma come *tiurami*, *carbammati*, *tiouree dialchiliche* e *N-isopropil-N-fenil-p-fenilendiammina* nelle anse auricolari delle maschere facciali (4) Si ritiene che l'uso di maschere N95 abbia effetti significativi a breve termine sulla pelle, dalla perdita di acqua

transepidermica, all'alterazione del pH e della secrezione di sebo (55). Uno studio basato su un'indagine condotta sugli operatori sanitari durante la pandemia di COVID-19 ha rilevato che l'81,7% degli intervistati ha riportato un qualche tipo di danno cutaneo alle guance in seguito all'uso di un N95 per più di 6 ore (56). L'ICD sembra essere più comune per quanto riguarda le maschere N95; tuttavia, si è riscontrata un aumento della sensibilizzazione alla *formaldeide* liberata dal tessuto della maschera (57). Inoltre, uno studio case report durante la pandemia COVID-19 ha documentato una ACD alla spugna di *poliuretano* all'interno di una maschera N95 (58). Una recente revisione sistematica che ha valutato le dermatosi professionali causate dai DPI per il viso identificano il nichel e il cobalto come potenziali allergeni presenti nelle maschere N95 (59). Un'indagine ha confrontato l'incidenza di reazioni cutanee avverse per i tipi di maschere utilizzate dalla popolazione generale, con un totale di 1231 partecipanti coinvolti. L'incidenza di reazioni cutanee avverse, compresa la ICD, dovute all'uso di maschere chirurgiche o di respiratori N95 è stata superiore a quella delle maschere di tessuto ed il prurito è stata la prima sintomatologia riportata a causa dei DPI facciali (4).

Da questi risultati si deduce che i componenti chimici delle maschere monouso e dei residui di disinfettanti o cosmetici possono causare reazioni allergiche e reazioni irritanti. Inoltre, dato l'ambiente occlusivo e umido che si sviluppa all'interno di una maschera facciale, si può ipotizzare che queste sostanze possano penetrare più facilmente nella pelle e causare dermatiti facciali. Di conseguenza, i patch test sono essenziali per determinare la diagnosi corretta nei pazienti con dermatite facciale (60).

2.3.6 Additivi della gomma

Tra i dispositivi di protezione individuale imposti dalla pandemia da COVID-19, guanti e maschere sono le principali fonti di reazioni cutanee infiammatorie .

Gli allergeni da contatto più importanti in essi presenti sono gli acceleratori della gomma (55). Questi sono sostanze che aumentano la velocità del processo di vulcanizzazione della gomma, che serve ad aumentarne l'elasticità. Acceleratori molto veloci includono tiurami, ditiocarbammati e tiofosfati, acceleratori moderatamente veloci includono 1,3-difenilguanide, mercaptobenzotiazoli e sulfonamidi e gli acceleratori lenti includono derivati della tiourea e ammine . Tra questi, gli allergeni che più frequentemente danno risultati positivi al patch test sono principalmente tiurami, ditiocarbammati, 1,3-difenilguanidina, mercaptobenzotiazolo e/o suoi derivati e, più raramente, tiouree (). Indubbio è che guanti di gomma forniscono un ulteriore livello di protezione nella prevenzione della trasmissione virale (4). D'altro canto, un uso eccessivo dei guanti può portare a un rischio 2,68 volte maggiore di sviluppare xerosi ed eczema delle mani (61). L'uso prolungato dei guanti può anche paradossalmente portare a un'eccessiva idratazione dello strato corneo, con conseguente macerazione ed erosione della pelle (62).

I guanti in lattice sono frequentemente utilizzati dagli operatori sanitari , i lavoratori nell'industria alimentare e nel settore delle pulizie e ora il loro uso si è esteso a tanta parte della popolazione durante la pandemia da Sars-Cov-2. L'ipersensibilità al lattice di gomma naturale è stata segnalata sempre più spesso, con un'incidenza dal 2,8 al 17% tra gli operatori sanitari. La reazione più frequentemente osservata è la DIC che si presenta come chiazze

secche, crostose e fissuranti (63). I sintomi più comunemente riportati sono stati pelle secca (55,7%), prurito (31,2%), eritema (24%) e pelle screpolata (21,3%) (64).

La dermatite alle mani è stata segnalata con guanti di plastica in nitrile, neoprene e poliuretano(63). Per quanto riguarda la dermatite allergica correlata ai guanti sono state identificati come sensibilizzanti degli acceleratori della gomma utilizzati nei guanti in nitrile come tiurami, carbammati, difenilguanidina, tiuree dialchiliche miste, benzotiazoli, che ampliano il processo di sintesi dei prodotti di consumo in gomma (65). Infine, alcuni tipi di polvere utilizzati nei guanti sono stati associati ad un rischio di CD a causa dell'alterazione del pH cutaneo, è stato riportato che l'eczema delle mani diminuisce significativamente dopo l'uso di guanti senza polvere (63).(vedi figura 11).

Nel 2002 uno studio basato su un sondaggio condotto tra i dipendenti degli ospedali ha mostrato che quasi un quarto dei 1294 lavoratori ha riportato sintomi cutanei indotti dai guanti(66). Dei pazienti che hanno manifestato sintomi, il 9,1% è risultato positivo nei prick test cutanei agli estratti di guanti in lattice e il 10,5% ha avuto patch test positivi agli allergeni legati alla gomma (66). Tuttavia, dati più recenti suggeriscono che la sensibilizzazione agli allergeni potrebbe essere più diffusa. Un altro studio ha rilevato che 17 dei 22 operatori sanitari con ACD professionale delle mani erano allergici alle gomme dei guanti (67). I dati del NACDG dal 1998 al 2004 hanno mostrato che la miscela di tiurami e la miscela di carba erano gli allergeni più comuni, presenti nell'8,87% e nel 5,43% degli operatori sanitari sottoposti a patch test (68). Un altro acceleratore usato frequentemente insieme a tiurami, ditio-carbammati e benzotiazoli è l'1,3-difenilguanidina (DPG) La gravità delle reazioni allergiche scatenate da queste sostanze presenti nei guanti di gomma potrebbe dipendere anche dalle misure di igiene delle mani adottate insieme all'utilizzo di tali dispositivi di protezione individuale: uno studio sperimentale ha rilevato che l'uso di un disinfettante per

le mani alcolico prima di indossare guanti di poliisoprene contenenti DPG ha aumentato la quantità di DPG assorbita dalla cute delle mani (69). Le conseguenze di un'allergizzazione ai tiurami possono anche essere gravi, ad esempio in una persona sensibilizzata al tetraetiltiuram disolfuro (TETD; disulfiram) tramite guanti di gomma, può verificarsi una dermatite allergica sistemica se questo composto viene assunto per il trattamento dell'alcolismo con Antabuse™ (70).

Un soggetto allergico ai tiurami inoltre può sviluppare dermatite allergica da contatto con oggetti di gomma di ampio uso quotidiano, come riscontrato ad esempio in un caso di un paziente con nota allergia ai tiurami che presentava lesioni da contatto correlate all'uso di una custodia per il cellulare in gomma (71).



Fig.11. Dermatite per allergia ai tiurami contenuti nei guanti in gomma (7)

Per ovviare il problema delle reazioni ai tiurami, la maggior parte delle aziende internazionali di guanti di gomma ha sostituito i tiurami con i ditiocarbammati, ma questo non è stato risolutivo perché i tiurami rimangono ancora gli allergeni della gomma che più frequentemente provocano risultati positivi ai patch test. Probabilmente ciò è dovuto al fatto che tiuram-disolfuro e ditiocarbammati costituiscono una coppia redox, ovvero durante l'ossidazione di un ditiocarbammato si forma il corrispondente disolfuro di tiurame, e durante la riduzione di un tiuram-disolfuro si forma un ditiocarbammato (72).

I guanti in vinile sono considerati più sicuri per lo sviluppo di dermatite allergica da contatto perché normalmente non contengono acceleranti di gomma. Tuttavia, seppur rare, ci sono segnalazioni di dermatite allergica da contatto a guanti in vinile. Inoltre risulta che i guanti in vinile non soddisfano i requisiti minimi di trazione, allungamento e resistenza all'abrasione necessari in alcune pratiche come quelle chirurgiche (73).

Guanti in nitrile, gomma naturale e neoprene (policloroprene) garantiscono invece questi requisiti in misura maggiore (73). Pertanto, guanti medicali in neoprene o nitrile possono essere implementati come opzioni prive di gomma in grado di proteggere comunque dall'esposizione della cute ad agenti nocivi compresi quelli virali (74).

In questa situazione, l'uso di guanti in elastomero "senza acceleratori", che stanno diventando sempre più disponibili, è una valida alternativa, come dimostrato in uno studio francese che ha coinvolto nove operatori sanitari con eczema alla mano (72).

Data l'alta sensibilizzazione ai tiurami nei guanti, i produttori hanno iniziato a preferire l'uso

di altri acceleranti di gomma. Negli Stati Uniti, uno studio recente ha rilevato che i carbammati rappresentano gli acceleranti più comuni nei guanti medici e guanti chirurgici, mentre i tiurami erano utilizzati in una minoranza molto più esigua (75).

2.3.7. Allergeni nei prodotti disinfettanti per le superfici e prodotti per la cosmesi

La situazione allarmante che si è profilata da marzo 2020 ha innescato una serie di azioni preventive che includono l'uso di vari disinfettanti per sanificare l'ambiente e ridurre la diffusione delle infezioni. La popolazione si è trovata a dover maneggiare queste sostanze e può averlo fatto in maniera inadeguata per cui la pelle di molti soggetti si è trovata a rischio di esposizione ai disinfettanti, soprattutto durante la manipolazione, la conservazione e l'applicazione (76). Anche se il contatto diretto con i disinfettanti non si è verificato spesso, il rischio di contatto cutaneo con i residui chimici presenti sulle superfici disinfettate rimane elevato, soprattutto da quando l'uso dei disinfettanti è diventato una pratica di routine. I disinfettanti sono molecole piccole e moderatamente lipofile (peso molecolare <500 Da e $\log P \sim 1$ a 4), che possono penetrare nella pelle e indurre una reazione cutanea diretta. Le reazioni cutanee ai vari disinfettanti possono essere ampie e vanno dall'infiammazione, alla lichenificazione, alla decolorazione e persino alla necrosi. I disinfettanti sono germicidi per definizione e possono reagire con i filamenti di cheratina e i lipidi epidermici, in modo simile alle reazioni create da molti antimicrobici alla membrana lipidica e alla struttura proteica dei microrganismi. Queste azioni possono facilitare la penetrazione delle sostanze chimiche negli strati cutanei più profondi, aggravando le reazioni avverse (76). Il metilcloroisotiazolinone (MCI) è un isotiazolinone clorurato sfruttato come conservante nell'industria cosmetica e in altre applicazioni tecnologiche per le sue proprietà antimicrobiche e antifungine. Noto commercialmente con il nome Kathon, il composto viene comunemente utilizzato in associazione con il metilisotiazolinone (MI) in miscela con rapporto 3:1. Studi clinici e su animali hanno dimostrato che sia l'MCI che il MI possono provocare allergia da contatto; l'MCI è l'allergene più potente in questa combinazione. L'MCI/MI è una delle cause più comuni di allergia e dermatite da contatto ai conservanti.

Il Gruppo Nordamericano per la Dermatite da Contatto (NACDG) dal 2009 al 2010 mostrano che MCI/MI ha avuto una frequenza di reazioni positive del 2,5% su 4302 pazienti testati (77). Da questi studi si evince che occorre prestare particolare attenzione ad evitare il contatto con i disinfettanti inoltre è bene utilizzare delle norme volte alla prevenzione di tali sensibilizzazioni come evitare di usare formulazioni con più disinfettanti, inoltre, quando è nota una dermatite si devono utilizzare disinfettanti più blandi. Si può prendere in considerazione il patch test e importante è evitare l'uso di disinfettanti di una classe simile che è nota come allergica per gli utenti, in considerazione di un potenziale reattività incrociata. Fondamentale rimane l'utilizzo di indumenti di protezione durante la manipolazione per evitare il contatto diretto con le sostanze fuoriuscite. Da notare anche con l'uso regolare di indumenti protettivi, le forature impercettibili nei guanti durante l'uso multiplo e la manipolazione di superfici disinfettate possono esporre gli utenti alla contaminazione (76). (vedi figura 12).



Fig.12. Dermatite da contatto allergica dopo uso di un deodorante contenente MI (7)

CAPITOLO 3: STUDIO SPERIMENTALE

3.1. Introduzione allo studio

L'uso di dispositivi di protezione individuale (DPI) e le misure di igiene personale come il lavaggio delle mani e la disinfezione delle superfici tramite detergenti appositi sono diventate pratiche comuni, ora più che mai nella popolazione generale, a causa dello stato di pandemia da COVID-19.

COVID-19 è stata riconosciuta come un'emergenza sanitaria di interesse internazionale nel gennaio 2020 e in meno di 2 mesi, nel marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di pandemia. I paesi di tutto il mondo hanno impiegato varie misure preventive per ridurre la trasmissione del nuovo coronavirus SARS-CoV-2 e contenere l'aumento dei casi di COVID-19. Alcune di queste misure includono la protezione personale come il distanziamento sociale, l'igiene delle mani, coprirsi con l'interno del gomito quando si tossisce o starnutisce, la disinfezione ambientale, indossare guanti e una mascherina che copra naso e bocca quando si esce di casa per andare in luoghi chiusi ed affollati.

I diversi tipi di misure protettive contro la trasmissione e l'acquisizione del SARS-CoV-2 come l'igiene delle mani e l'utilizzo di DPI comportano il rischio di disfunzione della barriera cutanea, portando ad effetti avversi e reazioni allergiche, o talvolta ad un peggioramento delle condizioni cutanee preesistenti a causa dell'aumento del tempo di contatto o alla maggiore frequenza di utilizzo (62).

Questo può comportare un aumento dei casi di dermatite atopica allergica da dispositivi di protezione individuale e sensibilizzazione a sostanze contenute nei detergenti per la sanificazione personale e degli ambienti con possibile reattività alle medesime sostanze

contenute nei prodotti per cosmesi, un calo della performance lavorativa per la comparsa di lesioni cutanee, ma anche il mancato rispetto delle norme per un utilizzo efficace delle misure di protezione. La barriera cutanea può costituire un portale di ingresso per il SARS-CoV-2 perché ACE2, il recettore cellulare per questo coronavirus, è abbondantemente presente nei vasi sanguigni della pelle e nello strato basale dell'epidermide. Poiché si sta assistendo ad un aumento esponenziale dei casi di COVID-19, è stata avanzata l'ipotesi che le dermatosi possano facilitare l'ingresso del SARS-CoV-2 e aumentare la probabilità di esposizione e infezione nei soggetti atopici (2)

3.2. Obiettivi

Scopo dello studio di tesi è valutare la modificazione della prevalenza di DAC in una popolazione di pazienti afferenti all'Ambulatorio di Contattologia della Clinica Dermatologica in epoca pre e post pandemica. La serie SIDAPA 2016 è stata lo strumento di raffronto, poiché questa serie rappresenta un valido test di screening per le più comuni fonti di dermatite allergica da contatto nel nostro Paese ed è quindi epidemiologicamente rilevante. In particolare, si è voluto verificare se vi fossero modificazioni significative nella prevalenza di positività verso taluni apteni che nel periodo pandemico hanno potuto rappresentare nuova e più larga fonte di contatto. Disinfettanti, tensioattivi, materiali contenuti nei dispositivi di protezione, additivi cosmetici così come un più largo uso di pratiche estetiche "a domicilio" sono stati presi in considerazione nell'elaborazione statistica.

3.3 Materiali e metodi

Il disegno dello studio oggetto di tesi è volto ad osservare l'impatto e le eventuali modificazioni nella prevalenza delle dermatiti da contatto nella popolazione generale indotte dalla pandemia del nostro secolo.

In particolare, l'osservazione è stata possibile grazie al database elettronico dell'ambulatorio di Dermatologia Allergologica e Contattologia della Clinica Dermatologica, in uso dal 2013.

Tale database consta di una cartella elettronica che permette di raccogliere tutti i risultati derivanti dall'applicazione dei Patch test sia per la serie standard SIDAPA che per le serie aggiuntive.

L'inizio dell'osservazione è stato posto dal 1° gennaio 2017 per consentire una corretta ed omogenea comparazione tra gli apteni, poiché in Italia dal 2016 è stata introdotta una nuova serie SIDAPA ("SIDAPA 2016") ancora in uso. L'anno di riferimento "pandemico" è stato individuato nell'intervallo di tempo 01/01/2020 – oggi.

Ad ogni paziente venivano applicati Patch test serie SIDAPA 2016 (apteni FIRMA® e SmartPractice-Allergopharma®, supporto Finn Chambers Aqua on Scanpore, Allergopharma-Smart Practice®) secondo le vigenti linee guida in tema di testista da contatto.

Le osservazioni venivano registrate a 48 e 72 ore dall'applicazione, con distacco dei supporti adesivi in terza giornata. La positività al test veniva assegnata con un punteggio di "+" per la reazione eritemato-edematosa, "++" per la reazione eritematovescicolosa, "+++" per la reazione bollosa o estesa al di fuori dell'area di applicazione dell'apteno.

Ad ogni paziente veniva fornita una scheda merceologica contenente tutte le indicazioni riguardanti la sostanza rinvenuta come positiva, i comportamenti da adottare per evitarla ed eventuali possibili alternative.

SERIE SIDAPA 2016

Profumi Mix Ii** 14 %
Tiuram Mix 1%
Potassio Bicromato
Balsamo Del Perù 25%
Fenilisopropil P-Fenilendiamina 0.1%
Kathon Cg
P-Fenilendiamina Base 1%
Lanolina Alcoli 30%
Colofonia 20%
Neomicina Solfato 20%
Budesonide 0,01%
Resina Epossidica 1%
Formaldeide * 1%
Mercaptobenzotiazolo Mix 2%
Resina P-Ter-Butilfenolformaldeidica 1%
Nichel Solfato 5%
Idrocortisone 21- Acetato 1%
Profumi Mix 1 – SorbitanSesquioleato 8%
Dispersi Mix 6
Parabeni Mix 16%
Dimetilaminopropilamina 1%
Metilsotiazolinone 2%
Benzocaina 5%
Cobalto Cloruro 1%
SorbitanSesquioleato 20% (
2-Idrossietilmetacrilato 2%

Lyril 5%

Vaselina C.T.

3.4. Risultati

Dal 1/01/2017 a oggi i pazienti consecutivamente testati sono stati 1137.

Nel periodo “pre-pandemico” (1/1/2017-31/12/2019) sono stati testati 668 pazienti, di cui 181 maschi e 487 femmine (27.1% vs 72.9%) con età compresa tra i 12 e gli 80 anni (media 43.7 anni).

Nel periodo “pandemico” (dal 1.1.2020 ad oggi) sono stati testati 469 pazienti, di cui 138 maschi e 331 femmine (29.4% vs 70.58%) con età compresa tra i 7 e gli 82 anni (media 47.5 anni).

Nella Tabella 1 sono riportate le prevalenze di allergia da contatto per ciascun aptene della serie SIDAPA 2016 nel periodo pre-pandemico; nella Tabella 2 quelle riferite al periodo pandemico.

<i>APTENE</i>	<i>CASIN (%)</i>
PROFUMIMIXII	16 (2.4%)
THIURAMMIX	9 (1.35%)
POTASSIO BICROMATO	16 (2.4%)
BALSAMO DELPERU	7 (1.05%)
N-ISOPROPYL-N'-PHENYL-P-PHENYLENDIAMINE	0 (0%)
KATHONCG [□]	31 (4.64%)
P-PHENYLENDIAMINE	18 (2.69%)
LYRAL	5 (0.75%)
COLOFONIA	13 (1.95%)
NEOMICINA	3 (0.45%)
MERCAPTOBENZOTIAZOLOMIX	2 (0.30%)
RESINA EPOSSIDICA	4 (0.60%)
FORMALDEIDE	12 (1.8%)
MERCAPTOBENZOTHIAZOLE	2 (0.3%)
RESINA P-TER-BUTYLPHENOLFORMALDEIDICA	2 (0.3%)
NICHEL SOLFATO	102 (15.7%)
PROFUMIMIXISORBITANSESQUIOLEATO	21 (3.14%)
IDROCORTISONE21ACETATO	0 (0%)

DISPERSI MIX	20 (2.99%)
PARABENIMIX	2 (0.3%)
BENZOCAINA	2 (0.3%)
COBALTO CLORURO	20 (2.99%)
DIMETILAMINOPROPILAMINA	5 (0.75%)
BUDESONIDE	3 (0.45%)
ALCOLI DELLA LANOLINA	7 (1.05%)
METILISOTIAZOLINONE	25 (3.74%)
2-HYDROXYETHYLMETHACRYLATE	3 (0.45%)
SORBITANSESQUIOLEATO	7 (1.05%)

Tab.1 numero di casi di allergia da contatto e prevalenza in % per ciascun aptene in periodo pre-pandemico.

<i>APTENE</i>	<i>CASIN (%)</i>
PROFUMIMIXII	13 (2.77%)
THIURAMMIX	17 (3.62%)
POTASSIO BICROMATO	11 (2.35%)
BALSAMO DELPERU	8 (1.71%)
N-ISOPROPYL-N'-PHENYL-P-PHENYLENDIAMINE	0 (0%)
KATHONCG [□]	15 (3.2%)
P-PHENILENDIAMINE	17 (3.62%)
LYRAL	7 (1.49%)
COLOFONIA	5 (1.07%)
NEOMICINA	3 (0.64%)
MERCAPTOBENZOTIAZOLMIX	2 (0.43%)
RESINA EPOSSIDICA	2 (0.43%)
FORMALDEIDE	6 (1.28%)
MERCAPTOBENZOTHIAZOLE	5 (1.07%)
RESINA P-TER-BUTYLPHENOLFORMALDEIDICA	0 (0%)
NICHEL SOLFATO	72 (15.4%)
PROFUMIMIXISORBITANSESQUIOLEATO	16 (3.41%)
IDROCORTISONE21ACETATO	0 (0%)
DISPERSI MIX	12 (2.56%)

PARABENIMIX	0 (0%)
BENZOCAINA	4 (0.85%)
COBALTO CLORURO	5 (1.07%)
DIMETILAMINOPROPILAMINA	3 (0.64%)
BUDESONIDE	1 (0.21%)
ALCOLI DELLA LANOLINA	3 (0.64%)
METILISOTIAZOLINONE	7 (1.49%)
2-HYDROXYETHYLMETHACRYLATE	15 (3.2%)
SORBITANSESQUIOLEATO	2 (0.43%)

Tab.2 numero di casi di allergia da contatto e prevalenza in % per ciascun aptene in periodo pandemico.

L'analisi statistica, eseguita mediante test del Chi quadrato, ha mostrato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) per la prevalenza di dermatite allergica da contatto a Tiurami tra i due periodi storici ($p = 0,011$). Kathon CG, Metilisotiazolinone hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa tra l'epoca pre-pandemica e gli anni 2020-ad oggi con $p = 0,019$. Gli apteni che fanno parte del gruppo "fragranze", ovvero i due mix di Profumi ed il Lyril non hanno avuto una modificazione significativa della loro prevalenza come causa di DAC ($p = 0,7$). Non significativa nemmeno la differenza sulla percentuale di affetti da DAC a formaldeide ($p = 0,49$). Fortemente significativo l'aumento della DAC da 2-HEMA con $p = 0,0003$.

3.5. Discussione

Gli effetti collaterali cutanei correlati all'uso dei DPI ed all'intensificarsi delle misure protettive sono stati valutati da alcuni studi precedenti e descritti in numerosi *case report*.

La dermatite irritativa ed allergica delle mani rappresenta una larga parte delle manifestazioni cutanee a questa genesi; già in epoca pre pandemica erano ben noti i fattori di rischio associati all'eczema delle mani, come i *wet-work*, la frequenza di lavaggio con saponi superiore a 10-20 volte al giorno, precedente storia di dermatite atopica o delle mani; nei primi mesi della pandemia gli operatori sanitari sono stati certamente i più esposti a fonti irritative ed allergiche per la cute e la Letteratura ha prodotto lavori che ponevano l'attenzione su questa categoria di lavoratori ed assai meno sulla popolazione generale che era, di fatto, largamente "protetta" dalle misure di *lock-down* (78). Successivamente, la diffusione delle buone norme di comportamento e prevenzione e l'uso di DPI anche in categorie precedentemente non esposte come i lavoratori della ristorazione ed addetti alla vendita, ha comportato un aumento di casi di eczema delle mani con una incidenza molto simile a quella dei lavoratori sanitari come rivela lo studio di Greveling e Kunkeler (79,80).

I guanti in gomma costituiscono una delle principali cause di dermatite da contatto tra gli operatori sanitari come documenta lo studio effettuato da Ponten A. e al. pubblicato nel 2013(81.) I dati del NACDG dal 1998 al 2004 hanno mostrato che la miscela di tiurami e la miscela di carbamati (acceleranti della gomma) erano gli allergeni più comuni, presenti nell'8,87% e nel 5,43% degli operatori sanitari sottoposti a patch test (68). Negli studi più recenti effettuati da Tabary e al. durante la pandemia, la dermatite alle mani è

stata segnalata come effetto dell'uso di guanti in plastica, in nitrile, neoprene e poliuretano (63) ma non sono disponibili studi recenti che valutino la prevalenza della dermatite da contatto con guanti nella popolazione generale.

Il rapido e drammatico aumento dell'uso di DPI come le mascherine facciali ha portato al conseguente incremento del numero degli eventi avversi nei professionisti sanitari ma anche nella popolazione generale come testimonia lo studio di Tan SW e al. effettuato durante il primo anno di pandemia (87). L'aumento delle reazioni da contatto è stato documentato soprattutto tra i chirurghi e gli anestesisti confrontando la frequenza di questi eventi prima e durante i mesi della pandemia (81). Sono stati documentati casi di dermatite da contatto facciale dopo l'uso prolungato di maschere chirurgiche in polipropilene probabilmente dovuta a formaldeide e 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diolo; come testimonia un recente studio, le sedi maggiormente coinvolte sono state il ponte nasale seguito dalle guance e dal mento (88), mentre la zona dietro le orecchie è interessata da dermatite da gomme di cui sono costituiti gli elastici, come riporta lo studio di Babino e Argenziano pubblicato a febbraio 2022 (4). Corazza et al. ha pubblicato uno studio nel 2021 (89) dimostrando che le mascherine chirurgiche possono indurre orticaria da contatto anche grave, sebbene i test diagnostici non siano stati in grado di evidenziare l'agente o gli agenti causanti. I risultati degli studi sulle maschere facciali dovrebbero incoraggiare le aziende manifatturiere a produrre più DPI "ipoallergenici", considerando anche l'elevata richiesta di questi dispositivi in futuro e la persistenza dello stato pandemico per la diffusione della malattia COVID-19.

Il metilcloroisotiazolinone (MCI) e il metilisotiazolinone (MI) sono conservanti che costituiscono il composto chiamato Kathon comunemente impiegato nei prodotti industriali, come cosmetici, creme idratanti, salviettine detergenti per l'infanzia, farmaci

topici, detergenti e prodotti per la cura della persona e della casa. Nel 2013 il Kathon è stato eletto “allergene dell’anno” a causa dell’incredibile aumento delle sensibilizzazioni allergiche. Per tale motivo, una normativa europea (Emendamento alla lista dei conservanti della Cosmetics Regulation 1223/2009).entrata in vigore a partire dal 2016 ha decretato la necessità di porre dei limiti di concentrazione nei prodotti *leave on* e successivamente in quelli *rinse off* appartenenti alla categoria dei cosmetici.

La prevalenza di ACD dovuta a MI è del 1.5% come si evince dallo studio di Urwin R,(84) e vi sono ancora pochi dati sull’impatto delle restrizioni europee.

Il nostro studio dimostra e conferma un aumento significativo delle sensibilizzazioni da tiurami senza distinzione di categoria professionale, ponendo quindi come ipotesi un maggior contatto con gli acceleratori della gomma contenuti nei guanti in lattice e in quelli in nitrile durante la pandemia. Si è invece ridotta in maniera significativa l'allergia al Kathon e ai tiazolinoni, riduzione che può spiegarsi solo in parte con le restrizioni della CE visto che l’impatto di tali restrizioni possono essere valutate solo in un lungo arco temporale; è possibile che nonostante il maggior uso di disinfettanti e detergenti per le superfici, l’uso dei guanti abbia agito da elemento protettivo verso una sensibilizzazione da tiazolinoni.. Non significativa nei nostri dati la differenza di sensibilizzazione a profumi in epoca pre e post pandemica, sebbene le attese potessero essere quelle di un trend in aumento.

Le pratiche di detersione, pertanto, si configurano come un rischio per dermatiti di tipo irritativo mentre invece il contatto prolungato con dispositivi di protezione (come guanti e mascherine) è correlato maggiormente con dermatiti allergiche.

Un altro dato significativamente in crescita riguarda la prevalenza della DAC da idrossietilmetacrilato; gli acrilati sono resine ampiamente utilizzate nell'industria delle plastiche, vernici, nei materiali odontoiatrici, in collanti e negli smalti semipermanenti per unghie. Gli acrilati sono allergenici nella loro forma monomeric, ovvero prima della polimerizzazione, che nell'impiego cosmetico si attua mediante lampade a luce led. Negli ultimi anni il trend delle unghie colorate e resistenti all'usura ha comportato un largo uso di queste sostanze, anche a domicilio. Sono infatti facilmente acquistabili kit fai da te che durante la pandemia hanno ottenuto grande successo; l'uso domiciliare tuttavia correla spesso con una pratica meno precisa (specie nei tempi e nell'efficacia della polimerizzazione) che può aver incrementato la sensibilizzazione verso gli acrilati

L'effetto dannoso sulla pelle causato dai vari materiali usati nei DPI e dall'intensificarsi delle misure protettive è stato valutato da alcuni studi precedenti.

3.6. Conclusione

A causa del maggiore utilizzo di dispositivi di protezione individuale determinato dalla situazione di pandemia da SARS-CoV-2, si sta verificando un aumento dei fenomeni allergici cutanei, non solo negli operatori sanitari ma anche nella popolazione generale. Tra questi abbiamo evidenziato in particolare un aumento significativo della prevalenza di dermatiti allergiche da contatto scatenate da apteni presenti nei DPI. L'allergia ai tiurami si spiega con un incremento dell'uso dei derivati delle gomme utilizzati nella composizione dei guanti e negli elastici auricolari delle mascherine, estremamente utilizzati in epoca pandemica come protezione al contagio. Gli apteni contenuti nelle gomme, per i quali abbiamo osservato un aumento significativo dei soggetti allergizzati, non sono ad appannaggio dei soli DPI ma sono presenti in un'ampia varietà di dispositivi medicali, tra cui tubi endotracheali, drenaggi, lacci emostatici, preservativi e ciò può rappresentare una sempre maggiore difficoltà nell'evitamento per tutti quei soggetti che si sono allergizzati durante questi ultimi anni.

Per contro Kathon CG, Metilisotiazolinone hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa tra l'epoca pre-pandemica e gli anni 2020-ad oggi e questo si può spiegare sia con la riduzione di questi conservanti nei prodotti cosmetici come ha imposto la normativa della Comunità Europea ma anche dal fatto che il maggior utilizzo di guanti a protezione della cute delle mani, abbia paradossalmente rappresentato un fattore protettivo e dunque prevenuto le possibili sensibilizzazioni.

In conclusione, i dati portano a considerare il peso sempre maggiore dell'allergia alle gomme ed in particolare ai tiurami, sinora considerati assai più sicuri del lattice

e di altri vulcanizzanti. L'impatto maggiore sarà certamente in ambito sanitario, sia per gli operatori che per i pazienti candidati a procedure esplorative o protesiche; ancor più, sarà importante avere delle alternative sicure dalla produzione industriale, che consentano una scelta "ipoallergenica" in soggetti sensibilizzati o con maggior rischio di sensibilizzazione. Gli acceleratori della gomma, infatti, pur con l'allentamento delle misure anti-contagio, saranno sempre utilizzati da alcune categorie professionali come gli operatori sanitari o i lavoratori nell'industria alimentare e inoltre la gomma rimane una sostanza di ampio utilizzo in vari oggetti di uso domestico e pediatrico.

Per quanto riguarda il kathon e i metilisotiazolinoni (MI) i risultati in studio nella nostra tesi sono stati contrari all'atteso; poiché queste sostanze sono largamente diffuse in biocidi e in prodotti per la cura della casa e della persona, il periodo pandemico avrebbe dovuto generare un ulteriore incremento della DAC a tiazolinoni. Al contrario, parallelamente all'efficacia delle misure restrittive imposte dalla Comunità Europea, il nostro studio ha disatteso le aspettative vedendo una riduzione statisticamente significativa di dermatite causata da tali conservanti per i motivi precedentemente illustrati.

Lo studio condotto ha certamente delle virtù e dei limiti; la numerosità dei soggetti coinvolti ed un periodo di osservazione omogeneo tra i due raffronti pre e post pandemia, conforta circa la bontà dei risultati ottenuti. Gli studi di contattologia epidemiologica sono fortemente condizionati dalle nostre abitudini, dalle mode, dalle formulazioni dell'industria e, come abbiamo imparato, anche da eventi su larga scala mondiale come una pandemia.

Pertanto, l'estensione di questo studio a più centri italiani è certamente auspicabile;

complessa invece la possibilità di “esportare” e confrontare questo studio su scala europea ed extraeuropea a causa dell’enorme eterogeneità delle serie di apteni che vengono impiegate nei vari Paesi, oltre che alla differente rilevanza epidemiologica “di base” di molte sostanze. Inoltre, nel caso specifico della pandemia, i dati risentono certamente dei tassi di endemia da Sars-Cov2 nei diversi Paesi.

Ciò che si può certamente generalizzare, concludendo, è la necessità di continuare ad educare circa l’importanza delle misure protettive non solo per il contagio ma per la sensibilizzazione da contatto. Non sono mancati in questi ultimi anni progetti locali di educazione al lavaggio e di educazione all’uso dei dispositivi, da più parte ritenuto superfluo ma che ora mostra tutta la sua attualità. Tra le eredità di questa pandemia vi è quindi anche l’incremento di sensibilizzazione a sostanze di largo uso con cui dovremo fare i conti in un futuro prossimo.

BIBLIOGRAFIA

1. Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society Chandler W. Rundle, MD,^a Colby L. Presley, BA, BS,^b Michelle Militello, MS,^b Cara Barber, MPH,^c Douglas L. Powell, MD,^d Sharon E. Jacob, MD,^{e,f,g} Amber Reck Atwater, MD,^h Kalman L. Watsky, MD,ⁱ Jiade Yu, MD,^j and Cory A. Dunnick, MD,^{a,k} Aurora and Parker, Colorado; Grand Rapids, Michigan; Salt Lake City, Utah; Loma Linda and Riverside, California; Durham, North Carolina; New Haven, Connecticut; and Boston, Massachusetts

2. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies, and therapeutics Dhanusha Yesudhas¹ · Ambuj Srivastava¹ · M. Michael Gromiha^{1,2}
Received: 6 July 2020 / Accepted: 25 August 2020 / Published online: 4 September 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

3. Centers for Disease Control and Prevention. Show me the science how to wash your hands. Available at: <https://www.cdc.gov/handwashing/show-me-the-science-handwashing.html>; 2020. Accessed May 28, 2020

4. Impact in Contact Dermatitis during and after SARS-CoV2 Pandemic Graziella Babino, MD¹, * Giuseppe Argenziano, MD, PhD¹ Anna Balato, MD, PhD¹ Address *,¹Dermatology Unit, Department of Mental and Physical Health and Preventive Medicine, University of Campania “Luigi Vanvitelli”, Via Pansini 5, 80131 Naples, Italy Email: graziella.babino@hotmail.it © The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

5. Italian Guidelines in Patch Testing - adapted from the European Society of Contact Dermatitis (ESCD) Luca STINGENI ¹ *, Leonardo BIANCHI ¹, Katharina HANSEL ¹, Monica CORAZZA ², Rosella GALLO ³, Fabrizio GUARNERI ⁴, Cataldo PATRUNO ⁵, Luigi RIGANO ⁶, Paolo ROMITA ⁷, Paolo D. PIGATTO ⁸, Piergiacomo CALZAVARA-PINTON ⁹, on behalf of “Skin Allergy” group of SIDeMaST and

“SIDAPA” (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale)
‡ 1Section of Dermatology, Department of Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; 2Section of Dermatology and Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy; 3Dermatologic Clinic, Department of Health Sciences (DiSSAL), University of Genoa, Genoa, Italy; 4Section of Dermatology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy; 5Section of Dermatology, Department of Health Sciences, Magna Graecia University, Catanzaro, Italy; 6R&D Department, Institute of Skin and Product Evaluation, Milan, Italy; 7Department of Biomedical Science and Human Oncology, Section of Dermatology, University of Bari, Bari, Italy; 8Unit of Clinical Dermatology, Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute, University of Milan, Milan, Italy; 9Dermatologic Clinic, University of Brescia, Brescia, Italy

6. Lindberg M, Matura M. Patch testing. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin, JP, editors. Contact Dermatitis. Fifth edition. Heidelberg, Dordrecht, London, New York: Springer; 2011. P.439-64

7. Contact dermatitis: etiologies of the allergic and irritant type Andris Rubins1 ✉, Anna Romanova1, Marcis Septe1, Spandana Maddukuri2, Robert A. Schwartz2, Silvestrs Rubins1 ¹Department of Dermatovenerology, Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia. ² Department of Dermatology, Rutgers New Jersey Medical School, Rutgers University, Newark, NJ, USA.

8. Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. Contact Dermatitis. 2007; 56:229–31

9. Aalto-Korte K, Koskela K, Pesonen M. 12-year data on skin diseases in the Finnish Register of Occupational Diseases II: risk occupations with special reference to allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis. 2020; 82:343–9.

10. Contact dermatitis Vincent S Beltrani, MD*, and Vincent P Beltrani, MD

11. IRRITANT AND ALLERGIC CONTACT DERMATITIS – SKIN LESION CHARACTERISTICS Gaby Novak-Bilić¹, Majda Vučić^{2,3}, Iva Japundžić^{3,4}, Jelena Meštrović-Štefekov⁴, Sandra Stanić-Duktaj¹ and Liborija Lugović-Mihić^{3,4} ¹ Dermatology and Venereology Unit, Zabok General Hospital, Zabok, Croatia; ² Department of Pathology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia; ³ School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; ⁴ Department of Dermatovenereology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

12. What Is New in Occupational Allergic Contact Dermatitis in the Year of the COVID Pandemic? Erica B. Lee¹ & Marissa Lobl¹ & Aubree Ford¹ & Vincent DeLeo² & Brandon L. Adler² & Ashley Wysong¹ Accepted: 23 February 2021 # The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

13. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review [Internet]. *Australas. J. Dermatol.* John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2020 Oct 13]. p. 1–11. Available from: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-0960.2007.00409.x>. Accessed 31 Aug 2020

14. Lushniak BD. Occupational contact dermatitis [Internet]. *Dermatol. Ther.* Dermatol Ther; 2004 [cited 2020 Aug 12]. p. 272–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/15186373/>. Accessed 31 Aug 2020

15. Fischer T, Maibach H. Finn chamber patch test technique. *Contact Dermatitis* 1984; 11:137–40

16. Cronin E. Clinical prediction of patch test results. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1972; 58:153–62. 18.

17. Podmore P, Burrows D, Bingham EA. Prediction of patch test results. *Contact Dermatitis* 1984;11:283–4

-
18. 2022 SIDAPA Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale
19. Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999; 40:24–31.
20. Bourke J, Coulson I, English J; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol* 2009; 160:946–54
21. Carmela Avena-Woods, BS Pharm, PharmD, BCGP Supplements and Featured Publications, Atopic Dermatitis: Focusing on the Patient Care Strategy in the Managed Care Setting, Volume 23, Issue 8, 2017
22. The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis Joshua L. Owen, MD, PhD,* , Paras P. Vakharia, PharmDa,* , and Jonathan I. Silverberg, MD, PhD, MPHb,c aDepartment of Dermatology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, 60611, USA bDepartments of Dermatology, Preventive Medicine and Medical Social Sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60611 cNorthwestern Medicine Multidisciplinary Eczema Center
23. Diagnosis and Management of Contact Dermatitis RICHARD P. USATINE, MD, and MARCELA RIOJAS, MD University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas
24. La dermatite da contatto Valentina Trevisan, Silvia Ferrucci Servizio di Dermatologia Allergologica, U.O. Dermatologia, Dipartimento di Anestesia, Rianimazione e Scienze Dermatologiche - Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
25. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>
26. P. Verdecchia, G. Reboldi, C. Cavallini, G.Mazzotta, F. Angeli ACE-inibitori, sartani e sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2 *Il Pensiero Scientifico Editore* 2020

-
27. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells Cody B. Jackson 1,4, Michael Farzan 1, Bing Chen 2,3 and Hyeryun Choe 1
28. Sommerstein R, Fux CA, Vuichard-Gysin D, Abbas M, Marschall J, Balmelli C, Troillet N, Harbarth S, Schlegel M, Widmer A; Swissnoso. Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jul 6;9(1):100. doi: 10.1186/s13756-020-00763-0. PMID: 32631450; PMCID: PMC7336106.
29. COVID-19, la malattia da SARS-CoV-2 Autori: Nicoletta Scarpa, Donatella Sghedoni, Maria Rosa Valetto Direttore: Revisione: Fabrizio Pregliasco, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano
30. Cook TM. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID)2019 pandemic - a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 Jul;75(7):920-927. doi: 10.1111/anae.15071. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32246849
31. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study Author links open overlay panel Prof Nanshan Chen MD a † Prof Min Zhou Def † Xuan Dong Ph Da † Prof Jieming Qu MD Def † Fengyun-Gong MD b Yang Han Ph D ci Prof Yang Qiu Ph Di Jingli Wang MD b Ying Liu M-Dd Yuan Wei MD a Jia'an Xia MD a Ting Yu MD a Prof Xinxin Zhang MD gh Prof Li Zhang MD a
32. Puntmann, V.O. et al. (2020) Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online July 27, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
33. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis Andrew G. Harrison,1,2 Tao Lin,1,2 and Penghua Wang1, *
34. Aerosol transmission of SARS-CoV-2 Evidence, prevention and control Song Tanga, b,1, Yixin Maoa,1, Rachael M. Jonesc,1, Qiyue Tana, John S. Jid, e, Na Lia, Jin Shena, Yuebin Lva, Lijun Pana, Pei Dinga, Xiaochen Wanga, Youbin Wanga, C. Raina MacIntyre f, g, Xiaoming Shia, b,

-
35. Cook TM. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic - a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 Jul;75(7):920-927. doi: 10.1111/anae.15071. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32246849.
36. Benedetta Allegranzi - Prevenzione e controllo delle infezioni, OMS Ginevra. COVID- 19: Vestizione e svestizione con dispositivi di protezione individuale per precauzioni da contatto e droplet. [Online] <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioVideoNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=multimedia&p=video&id=2096>.
37. Balato A, Ayala F, Bruze M, Crepy MN, Gonçalo M, Johansen J, John SM, Pigatto P, Raimondo A, Rustemeyer T, Schuttelaar MA, Svedman C, Aerts O, Uter W, Wilkinson M, Gimenez-Arnau A. European Task Force on Contact Dermatitis statement on coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak and the risk of adverse cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):e353-e354. doi: 10.1111/jdv.16557. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32356382.
38. Draelos ZD. The science behind skin care: cleansers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(1):8-14.
39. Levin J, Miller R. A Guide to the ingredients and potential benefits of over-the-counter cleansers and moisturizers for rosacea patients. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2011;4(8):31-49.
40. Stock CC, Francis T. The inactivation of the virus of epidemic influenza by soaps. *J Exp Med*. 1940;71(5):661-681.
41. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251.

-
42. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection, sterilization, and antisepsis: an overview. *Am J Infect Control*. 2016;44(5): e1-e6.
43. Gold NA, Avva U. Alcohol sanitizer. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513254/>. Accessed March 31, 2020.
44. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics, and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1): 147-179.
45. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251
46. Siddharta A, Pfaender S, Vielle NJ, et al. Virucidal activity of World Health Organization recommended formulations against enveloped viruses, including zika, Ebola, and emerging coronaviruses. *J Infect Dis*. 2017;215(6):902-906.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - environmental cleaning and disinfection recommendations. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cleaning-disinfection.html>; 2020. Accessed May 28, 2020.
48. Xu S, Kwa M, Lohman ME, Evers-Meltzer R, Silverberg JI. Consumer preferences, product characteristics, and potentially allergenic ingredients in best-selling moisturizers. *JAMA Dermatol*. 2017;153(11):1099-1105
49. 12. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clin Dermatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):116-24. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.033. PMID: 24314385.

50. Uter W, Werfel T, Lepoittevin JP, White IR. Contact Allergy-Emerging Allergens and Public Health Impact. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 1;17(7):2404. doi: 10.3390/ijerph17072404. PMID: 32244763; PMCID: PMC7177224.

51. Ung CY, White JML, White IR, Banerjee P, McFadden JP. Patch testing with the European baseline series fragrance markers: a 2016 update. *Br J Dermatol*. 2018 Mar;178(3):776-780. doi: 10.1111/bjd.15949. Epub 2018 Jan 30. PMID: 28960261.

52. Voller LM, Schlarbaum JP, Hylwa SA. Allergenic Ingredients in Health Care Hand Sanitizers in the United States. *Dermatitis*. 2020 Feb 21. doi: 10.1097/DER.0000000000000567. Epub ahead of print. PMID: 32091462.

53. Bothra A, Das S, Singh M, Pawar M, Maheswari A. Retroauricular dermatitis with vehement use of ear loop face masks during COVID-19 pandemic [Internet]. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491204/>. Accessed 31 Aug 2020

54. Aerts O, Dendooven E, Foubert K, Stappers S, Ulicki M, Lambert J. Surgical mask dermatitis caused by formaldehyde (releasers) during the COVID -19 pandemic. *Contact Dermatitis* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2020 Jul 14]; cod.13626. Available from: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cod.13626>. Accessed 31 Aug 2020

55. Hua W, Zuo Y, Wan R, Xiong L, Tang J, Zou L, et al. Short-term skin reactions following use of N95 respirators and medical masks. *Contact Dermatitis* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2020 Aug 25]; 83:115–21. Available from: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406064/>. Accessed 31 Aug 2020

56.. Lan J, Song Z, Miao X, Li H, Li Y, Dong L, et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Mosby Inc.; 2020 [cited 2020 Aug 27]; 82:1215–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.library1.unmc.edu/pmc/articles/PMC7194538/>. Accessed 31 Aug 2020

-
57. Donovan J, Skotnicki-Grant S. Allergic contact dermatitis from formaldehyde textile resins in surgical uniforms and nonwoven textile masks. *Dermatitis* [Internet]. *Dermatitis*; 2007 [cited 2020 Aug 27]; 18:40–4. Available from: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303043/>. Accessed 31 Aug 2020
58. Xie Z, Yang YX, Zhang H. Mask-induced contact dermatitis in handling COVID-19 outbreak [Internet]. *Contact Dermatitis*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2020 Aug 27]. p. 166–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272860/>. Accessed 31 Aug 2020
59. Yu J, Chen JK, Mowad CM, Reeder M, Hylwa S, Chisolm S, et al. Occupational dermatitis to facial personal protective equipment in healthcare workers: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Elsevier BV; 2020 [cited 2020 Oct 14]; Available from: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011325/>. Accessed 31 Aug 2020
60. Clinical manifestations and patch test results for facial dermatitis associated with disposable face mask use during the COVID-19 outbreak: A case-control study
61. Metin N, Turan C, Utlu Z. Changes in dermatological complaints among healthcare professionals during the COVID-19 outbreak in Turkey. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020;29(3):115–22
62. Yan Y, Chen H, Chen L, et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):1–7.
63. Tabary M, Araghi F, Nasiri S, Dadkhahfar S. Dealing with skin reactions to gloves during the COVID19 pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(2):247–8. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.212>.
64. Hu K, Fan J, Li X, et al. The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(24):

e20603. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020603>. (Findings from this study suggest that most health care workers have adverse skin reactions when wearing masks, gloves, and protective clothing for a long period of time.)

65. Kadivar S, Belsito DV. Occupational dermatitis in health care workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2015;26(4):177–83.

66. Nettis E, Assennato G, Ferrannini A, Tursi A. Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms. *Clin Exp Allergy* [Internet]. *Clin Exp Allergy*; 2002 [cited 2020 Aug 17]; 32:441–7. Available from: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940076/>. Accessed 31 Aug 2020 [PubMed]

67. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Björk J, Bruze M, Engfeldt M, et al. Hand eczema and occupational contact allergies in healthcare workers with a focus on rubber additives. *Contact Dermatitis* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2018 [cited 2020 Oct 15]; 79:149–56. Available from: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923205/>. Accessed 31 Aug 2020 [PubMed]

68. Warshaw EM, Schram SE, Maibach HI, Belsito DV, Marks JG, Fowler JF, Rietschel RL, Taylor JS, Mathias TCG, DeLeo VA, Zug KA, Sasseville D, Storrs FJ, Pratt MD. Occupation-related contact dermatitis in North American health care workers referred for patch testing: Cross-sectional data, 1998 to 2004. *Dermatitis*. 2008; 19:261–274. doi: 10.2310/6620.2008.07059. [PubMed]

69. Hamnerius N, Pontén A, Björk J, Persson C, Bergendorff O. Skin exposure to the rubber accelerator diphenylguanidine in medical gloves-An experimental study. *Contact Dermatitis*. 2019 Jul;81(1):9-16. doi: 10.1111/cod.13238. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30724364.

70. Fustà-Novell X, Gómez-Armayones S, Morgado-Carrasco D, Mascaró JM Jr. Sys-

temicallergic dermatitis caused by disulfiram (Antabuse) in a patient previously sensitized to rubber accelerators. *Contact Dermatitis*. 2018 Oct;79(4):239-240. doi: 10.1111/cod.13030. Epub 2018 May 28. PMID: 29806205.

71. Hamann D, Sköld MB, Hamann CR, Thyssen JP. Thiuram allergic contact dermatitis on the hands after skin contact with a rubber cellphone case. *Contact Dermatitis*. 2019 Feb;80(2):130-131. doi: 10.1111/cod.13140. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30357849.

72. Crepy MN, Lecuen J, Ratour-Bigot C, Stocks J, Bensefa-Colas L. Accelerator-free gloves as alternatives in cases of glove allergy in healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2018 Jan;78(1):28-32. doi: 10.1111/cod.12860. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28748553.

73. Walsh DL, Schwerin MR, Kisielewski RW, Kotz RM, Chaput MP, Varney GW, To TM. Abrasion resistance of medical glove materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004 Jan 15;68(1):81-7. doi: 10.1002/jbm.b.10055. PMID: 14689500.

74. Warburton KL, Urwin R, Carder M, Turner S, Agius R, Wilkinson SM. UK rates of occupational skin disease attributed to rubber accelerators, 1996-2012. *Contact Dermatitis*. 2015 May;72(5):305-11. doi: 10.1111/cod.12356. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25711250.

75. Goodier MC, Ronkainen SD, Hylwa SA. Rubber accelerators in medical examination and surgical gloves. *Dermatitis* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2020 Oct 26]; 29:66–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/29494385/>. Accessed 31 Aug 2020

76. Dermatologic reactions to disinfectant use during the COVID-19 pandemic Choon Fu Goh, RPh, PhDa, *, Long Chiau Ming, RPh, PhDb, Li Ching Wong, BSa a Discipline of Pharmaceutical Technology, School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, 11800 Minden, Penang, Malaysia b PAP Rashidah Sa'adatul Bolkliah Institute of Health Sciences, Universiti Brunei Darussalam, Gadong BE1410, Brunei Darussalam

-
77. Methylisothiazolinone Mari Paz Castanedo-Tardana, MD* and Kathryn A. Zug, MD†
78. Lan J, Song Z, Miao X, et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1215-1216
79. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Oct;34(10):e556-e557. doi: 10.1111/jdv.16695. Epub 2020 Jun 25. Hand eczema pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 hygiene measures: the set-up of a hand eczema helpline for hospital personnel K Greveling 1, A C M Kunkeler 1
80. Effects of skin washing frequency on the epidermal barrier function and inflammatory processes of the epidermis: An experimental study Cara Symanzik^{1,2} | Sanja Kezic³ | Ivone Jakasa⁴ | Christoph Skudlik^{1,2} | Swen Malte John^{1,2} | Richard Brans^{1,2} | Flora Karla Sonsmann¹,
81. Rastogi S, Patel K, Singam V, Lee H, Silverberg J. Associations of nickel co-reactions and metal polysensitization in adults. *Dermatitis*. 2018;29:316–20
82. . Lu LK, Warshaw EM, Dunnick CA. Prevention of nickel allergy: the case for regulation? *Dermatol Clin*. 2009; 27:155–61.
83. Moennich JN, Zirwas M, Jacob SE. Nickel-induced facial dermatitis: adolescents beware of the cell phone. *Cutis*. 2009;84:199–200.
84. Hedberg YS, Liden C. Chromium(III) and chromium(VI) release from leather during 8 months of simulated use. *Contact Dermatitis*. 2016;75:82
85. Peng F, Schwartz RA, Chen Z, Zhang JZ. High prevalence of contact hypersensitivity to metals and preservatives in Chinese patients with atopic dermatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132:2881–2
86. Ponten A, Hamnerius N, Bruze M, Hansson C, Persson C, Svedman C, et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by sterile non-latex protective gloves: clinical investigation and chemical analyses. *Contact Dermatitis*. 2013; 68:103–10.
87. Tan SW, Oh CC. Contact dermatitis from hand hygiene practices in the COVID-19 Pandemic. *Ann Acad Med Singap*. 2020; 49: 674-676.

-
88. Guertler A, Moellhoff N, Schenck TL, Hagen CS, Kendziora B, Giunta RE, French LE, Reinholz M. Onset of occupational hand eczema among healthcare professionals during the SARS-CoV-2 pandemic: Comparing a single surgical site with a COVID-19 intensive care unit. *Contact Dermatitis*. 2020; 83:108-114.
89. Aerts O, Dendooven E, Foubert K, Stappers S, Ulicki M, Lambert J. Surgical mask dermatitis caused by formaldehyde (releasers) during the COVID-19 pandemic. *Contact Dermatitis*. 2020; 83: 172-173.
90. Corazza M, Bencivelli D, Zedde P, Monti A, Zampino MR, Borghi A. Severe contact urticaria, mimicking allergic contact dermatitis, due to a surgical mask worn during the COVID-19 pandemic. *Contact Dermatitis*. 2021; 84: 466-467.
91. Urwin R, Wilkinson M. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new “epidemic.” *Contact Dermatitis*. 2013;68: 253–5