

ESPERIENZE DERMATOLOGICHE

*Dermatological
Experiences*

BOLLETTINO DELL'ISTITUTO DERMATOLOGICO SAN GALLICANO
ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI - A.D.O.I.

Estratto da

VOLUME 10 - N. 1 - PAG. 33-37 - MARZO 2008



Chief Editor: Ada Amantea



ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI - A.D.O.I.

INFLUENZA SULLA IDRATAZIONE E SULLA REATTIVITÀ CUTANEA DI UN DETERGENTE
A BASE DI FANGO TERMALE NATURALE SULFUREO IN BAMBINI CON ECZEMA ATOPICO

C. DI STANISLAO, G. FLATI, F. DE ANGELIS, G. DONATI, A. S. BIAMONTE

EDIZIONI MINERVA MEDICA

NOTA DITERAPIA - THERAPEUTICAL NOTE

Influenza sulla idratazione e sulla reattività cutanea di un detergente a base di fango termale naturale sulfureo in bambini con eczema atopico

Effect of a sulfur natural mud bath based detergent on hydration and cutaneous reactivity in children with atopic eczema

C. DI STANISLAO, G. FLATI, F. DE ANGELIS, G. DONATI, A. S. BIAMONTE

*Unità Operativa Complessa di Dermatologia e Centro Allergologico
Presidio Ospedaliero S. Salvatore, Azienda Unità Sanitaria Locale 04, L'Aquila*

Riassunto - Abstract

La secchezza cutanea è una condizione tipica sia dello stato atopico intrinseco (con normali livelli di IgE) che estrinseco, ed è una condizione che aggrava l'andamento dell'eczema e il numero delle recidive. L'impiego di detergenti idonei può rendere la xerosi meno pronunciata e, pertanto, migliorare la reattività cutanea. Qui si riferisce di un'esperienza di confronto fra un detergente a base di fanghi naturali sulfurei e uno basato su olio d'avena, valutando la perdita transcutanea di acqua e la reattività tegumentaria con test all'acido lattico.

PAROLE CHIAVE: dermatite atopica - secchezza - detergenti - fanghi sulfurei.

Skin dryness (xerosis), a typical condition of intrinsic (normal IgE levels) and extrinsic atopic dermatitis, can exacerbate the natural history of eczema and increase the number of flares. The use of appropriate detergents can reduce xerosis and improve cutaneous reactivity. In this study the results of treatment using a sulfur natural mud bath based detergent vs an oat seed oil detergent were compared using the lactic acid test to measure transcutaneous water loss and cutaneous reactivity.

KEY WORDS: dermatitis, atopic - skin diseases, eczematous - detergents - mud therapy.

*"I pazzi ammiran tutto, in un autore stimato;
io non leggo che per me,
e non ho piacere se non a quel che mi aggrada"*

FRANÇOIS VOLTAIRE

*"La nostra conoscenza può essere solo finita,
mentre la nostra ignoranza deve essere necessariamente infinita"*

KARL RAIMUND POPPER

*"Some fools admire everything in an author
of reputation; for my part, I read only for myself;
I approve nothing but what suits my own taste."*

FRANÇOIS VOLTAIRE

*"Our knowledge can only be finite, while
our ignorance must necessarily be infinite."*

KARL RAIMUND POPPER

Non tutti i soggetti affetti da dermatite atopica presentano alti livelli sierici di IgE. Nei soggetti con elevati livelli sierici di IgE, che sono il 60-70% del totale degli affetti, la dermatite atopica vie-

Not all persons with atopic dermatitis (AD) have elevated serum IgE levels. In those who do, (60-70% of AD cases), the condition is referred to as extrinsic AD, to distinguish it from the so-

ne anche definita "estrinseca", per differenziarla dalla forma cosiddetta "intrinseca" del restante 20-30% dei pazienti in cui non è presente la sensibilizzazione mediata dalle IgE. Nella forma "estrinseca" si osserva il rilascio di numerosi mediatori da parte dei mastociti, in seguito all'esposizione ad allergeni specifici, che contribuisce al prurito e all'eritema. Le IgE seriche si legano al recettore ad alta affinità espresso dalle cellule di Langerhans, ma anche al recettore a bassa affinità espresso dai macrofagi in risposta all'IL-4 e al GM-CSF, contribuendo così all'infiammazione cutanea e all'attivazione dei linfociti T¹. Sia nei soggetti con forma intrinseca che estrinseca è tuttavia presente una spiccata xerosi cutanea. A tutt'oggi non è completamente noto l'esatto meccanismo causale della disidratazione cutanea, ma certo la xerosi è una condizione che si ricollega e aggrava le espressioni cutanee in corso di atopia. Nei soggetti affetti da dermatite atopica vi è, infatti, un aumento della perdita d'acqua transepidermica (*Transcutaneous Water Evaporative Loss*, TEWL) con conseguente diminuzione dell'idratazione dello strato corneo rispetto ai soggetti sani. Tale condizione sembra essere dovuta a un deficit di attività della sfingomielinasi acida (A-SMasi) e neutra (N-SMasi) che, assieme all'aumentata attività della sfingomielinadeacilasi, porta a un carente contenuto di ceramidi (C3 e C1), lipidi contenuti nello strato corneo che possiedono funzioni strutturali e di regolazione della proliferazione e della differenziazione dell'epidermide². Inoltre, la N-SMasi è responsabile di alcune vie di trasduzione del segnale che inducono la proliferazione cellulare nei cheratinociti epidermici. Tale proliferazione cellulare, in risposta all'alterazione della barriera cutanea, ha lo scopo di ripristinare l'omeostasi epidermica. Tuttavia i cheratinociti spinti a un'accelerata maturazione producono in modo disordinato e difettoso le citocheratine normalmente prodotte. Si osserva infatti nell'epidermide dei soggetti con dermatite atopica la ridotta espressione di involucrina, responsabile del legame covalente delle ceramidi allo strato corneo, della filaggrina, che è strettamente collegata all'idratazione dello stesso strato e di altre citocheratine (Figura 1)³.

La cute disidratata favorisce inoltre la penetrazione di materiale esterno, con possibile insorgenza di forme flogistiche da contatto, irritative o allergiche, che possono peggiorare grandemente l'eczema atopico⁴. Secondo vari autori lo stato di secchezza condiziona la gravità delle espressioni cutanee dell'atopia più dello stesso livello di IgE⁵. Sebbene la valutazione dello stato di secchezza si basi ancora su manifestazioni soggettive, esistono oggi accurati sistemi di misurazione dell'idratazione cutanea⁶. La determinazione quantitativa dell'idratazione cutanea viene eseguita tramite tre principali metodiche⁷:

1) la misura della capacitance elettrica. Tale metodica si basa sulla costante dielettrica della cheratina e dei lipidi epidermici, che è molto bassa rispetto a quella dell'acqua. Si deduce perciò che la costante dielettrica dello strato corneo è direttamente proporzionale rispetto al suo grado di idratazione. L'apparecchio deputato a tale rilevazione si chiama corneometro;

2) la determinazione spettrofotometrica del contenuto di acqua. La metodica si basa sul fatto che gruppi di molecole a struttura dipolare vibrano se opportunamente stimolate.

called intrinsic form in the remaining 20-30% of cases in which IgE-mediated sensitivity is absent. In extrinsic AD numerous mediators are released by mast cells in response to stimulation by specific antigens that are responsible for itching and erythema. Serum IgE binds to the high-affinity receptor expressed by Langerhans cells and to the low-affinity receptor expressed by macrophages in response to stimulation by IL-4 and GM-CSF, leading to cutaneous inflammation and T lymphocyte activation.¹ In both intrinsic and extrinsic AD, pronounced skin dryness is a prominent feature. The exact mechanism underlying skin dehydration has not yet been elucidated but it is known that the condition exacerbates skin disease patterns in AD. Persons with AD are noted to have an augmented loss of transepidermal water (TEWL), leading to reduced hydration of the stratum corneum as compared with healthy subjects. This appears to be due to diminished enzymatic activity of acid sphingomyelinase (A-SMase) and neutral sphingomyelinase (N-SMase) which, together with augmented activity of sphingomyelin deacylase, results in a deficit of ceramides (C3 and C1) in the corneum stratum, where the two lipids play a role in structural function and regulate the proliferation and differentiation of epidermal cells.² N-SMase is responsible for regulating certain signal transduction pathways that induce cellular proliferation in epidermal keratinocytes. In response to alterations in the skin barrier, cellular proliferation works to restore epidermal homeostasis. However, when keratinocytes are induced to mature rapidly, they produce cytokeratins in a deranged fashion. In the epidermis of AD subjects one can observe a diminished expression of involucrin, which is responsible for the covalent bonding of ceramides to the stratum corneum, and of filaggrin, which is closely linked to hydration of the stratum corneum and other cytokeratins (Figure 1).³

Xerosis contributes to skin morbidity by permitting the penetration of external pathogens that may lead to irritative or allergic contact inflammatory processes, that can complicate atopic eczema.⁴ Various studies have found that skin dryness influences the skin disease patterns in atopia more than the IgE level.⁵ While assessment of degrees of xerosis are still based on subjective parameters, there exist accurate systems that can measure skin hydration.⁶ There are three main methods to measure skin hydration level:⁷

1) measurement of electric capacitance. This method is based on the dielectric constant of keratin and epidermal lipids, which is much lower than that of water and calculated to be directly proportional to the degree of hydration of the stratum corneum. Measurement is performed with a corneometer;

2) spectrophotometric determination of water content. This method is based on the fact that dipolar molecules vibrate when appropriately stimulated. The vibrations are specific in frequency and each type of molecule corresponds to a specific energy excitation level. According to the area of the bands between the peaks detected by the device, the bipolar groups can be identified and quantified;

Queste vibrazioni sono specifiche per frequenza e per tipo di molecola e corrispondono a un ben preciso livello energetico di eccitazione. È possibile quindi identificare e quantificare i gruppi bipolari sulla base dell'area delle bande comprese tra i picchi rilevati dallo strumento;

3) la misura della TEWL, che quantifica la continua evaporazione cutanea. Questa tecnica non valuta tanto l'idratazione, ma esplora l'efficacia dei trattamenti idratanti basati sull'occlusione. La TEWL è misurata tramite un evaporimetro. Il suo valore fisiologico si aggira tra i 2 e i 5 g/m²/h⁸.

A causa della secchezza cutanea, per molti anni si è detto che la cute del bambino atopico andava lavata il meno possibile per evitare qualunque tipo di irritazione, cosa naturalmente falsa e che favorisce l'impianto di batteri (*Stafilococcus aureo*) e miceti (*Malassezia furfur*) in grado, attraverso contaminazioni e selezione di superantigeni, di aggravare la flogosi locale. È vero, invece, che l'uso di detergenti non schiumogeni e con emollienti adeguati può influenzare largamente il numero e la gravità delle crisi⁹. A questo proposito si è notato che i derivati semisolidi (peloidi) di acque sulfuree, opportunamente veicolati in basi detergenti ipoallergeniche e non schiumogene, sono in grado di ridurre il prurito e la secchezza cutanea atopica, anche in virtù dell'azione antiflogistica e immunomodulante dei derivati crenoloci solforosi¹⁰.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati in modo consecutivo, dal mese di marzo al mese di giugno 2007, presso il Centro Allergologico della UOC di Dermatologia della ASL 04 de L'Aquila, 40 bambini di ambo i sessi (età compresa fra 2 e 12 anni), con cute secca e disreattiva per dermatite atopica non in fase attiva. Suddivisi in modo casuale in due gruppi omogenei, 20 (gruppo A) sono stati inseriti nel protocollo con impiego di sapone solido a base di fango termale naturale sulfureo (Terme AlteTM); agli altri 20 (gruppo B) è stato consigliato di usare sapone a base di olio di avena. Unico criterio d'esclusione fasi attive, eritemato-vescicolari, di malattia. All'inizio della terapia, e ogni 10 giorni per due mesi, si è valutato in entrambi i gruppi il livello di idratazione cutanea mediante TewameterTM, strumento composto da una sonda che si appoggia sulla zona da misurare (Figura 2)¹¹, tenuta immobile da un sostegno fisso e che è collegata a un apparecchio con un display a cristalli liquidi (Figura 3), in grado di mostrare l'andamento della TEWL. La misurazione per ogni paziente è stata effettuata lungo la cresta tibiale, al collo del piede, sul dorso delle mani e sull'area della piega antecubitale, estraendo per ciascuno una media da tali singole misurazioni. All'inizio, alla fine della terapia e dopo follow-up di un mese, mediante test di Bartoletti-Ramette (eseguito con acido lattico allo 0,5%) si è valutata la reattività cutanea, in rapporto all'induzione di dermografismo o bruciore espressi con scala numerica da 0 a 10¹².

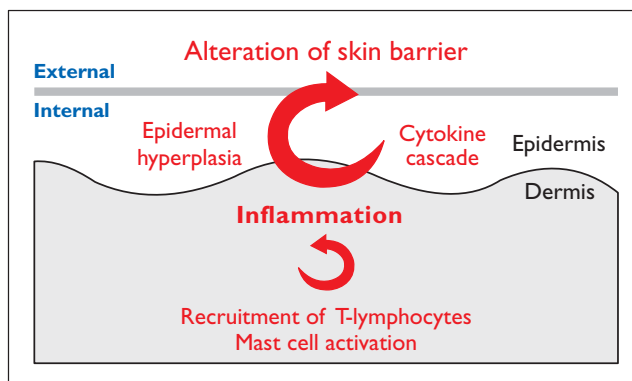


Figura 1. — Relazione fra secchezza e flogosi.

Figure 1.—Relationship between skin dryness and infection.

3) measurement of TEWL for quantifying the amount of water evaporated through the skin. This method does not strictly measure hydration but rather evaluates the efficacy of occlusive moisturizing treatment. TEWL is measured using an evaporimeter. The normal range is 2-5 g/m²/h.⁸

A widespread misconception was that, because of skin dryness, washing the skin of children with AD would cause further irritation. This belief is completely wrong as not washing promotes that growth of bacteria (*Staphylococcus aureus*) and mycetes (*Malassezia furfur*) which, through contamination and superantigen selection, exacerbates local infection. What is true, instead, is that the use of non-soap detergent and emollients can reduce the number and severity of atopic flares.⁹

It has been shown that semisolid derivative (peloids) of sulfur spring water, when suitably delivered in hypoallergenic and non-soap detergents, can reduce itching and atopic skin dryness, also thanks to the anti-inflammatory and immunomodulating action of sulfur spring water derivatives.¹⁰

Materials and methods

From March to June 2007, 40 children of both sexes (age range, 2-12 years) with dry skin and not in active phase of AD were consecutively enrolled at the Allergy Center of the Dermatology Department of the Ospedale S. Salvatore, L'Aquila. The study population was randomly assigned to one of two treatment groups of 20 subjects each. Group A was instructed to wash using a solid soap with a sulfur natural mud bath base (Terme AlteTM); group B was instructed to wash with an oat seed oil based soap. Children with active phase erythematovesicular AD were excluded from the study. Cutaneous hydration was measured at baseline and then every 10 days for two months using a TewameterTM.¹¹ The device consists of a probe, which is applied to the skin and kept in place by a stand (Figure 2), and connected to a liquid crystal display on which the measurements are visualized (Figure 3). TEWL was measured on the skin of the tibial crest, the neck of the foot, the



Figura 2. — Tewameter™: sonda che si appoggia sulla zona da misurare.
Figure 2. —Tewameter™ probe applied to the skin.



Figura 3. — Tewameter™: apparecchio con display a cristalli liquidi in grado di mostrare l'andamento della TEWL.
Figure 3.—Tewameter™ liquid crystal display on which the measurements are visualized.

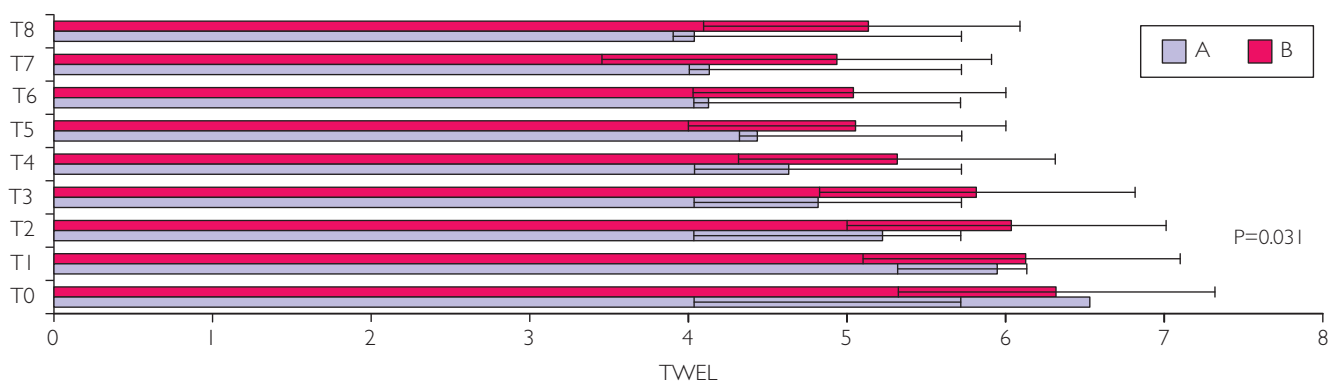


Figura 4. — Andamento TWEL.
Figure 4.—Changes in TEWL.

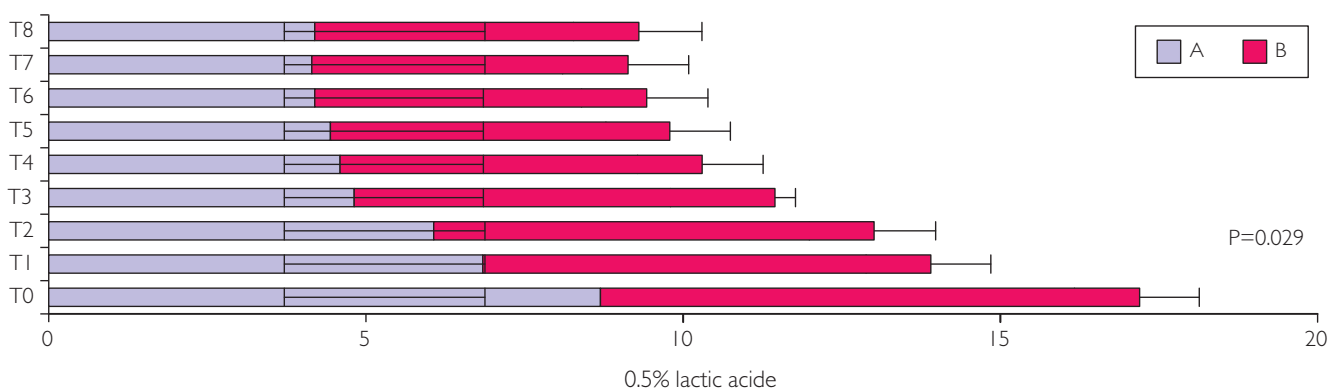


Figura 5. — Test all'acido lattico allo 0,5%.
Figure 5.—Results of 0.5% lactic acid test.

Risultati

L'andamento dei valori medi di TEWL (Figura 4) dimostra che il gruppo trattato con sapone a base di fango naturale solfureo ha avuto una minore perdita di acqua nel periodo attivo e dopo follow-up di un mese. Parimenti, e in modo direttamen-

back of the hands and the antecubital fold. The mean was then calculated for each measurement. At baseline, end of treatment and after one month of follow-up, cutaneous reactivity was measured using the Bartoletti-Ramette test (0.5% lactic acid) in relation to induction of dermographism or burning as expressed on a numeric scale from 0 to 10.¹²

te connesso, lo stesso gruppo ha avuto una più significativa riduzione della sensibilità cutanea valutata con test all'acido lattico secondo Bartoletti-Ramette (Figura 5). Va precisato che l'analisi statistica si è effettuata riportando i valori delle frequenze e delle medie con le rispettive deviazioni standard per testare le differenze dei livelli d'idratazione, utilizzando test non parametrici per campioni dipendenti (Friedmann test), considerando un livello di significatività p pari a 0,05 (l'elaborazione statistica è stata curata dalla Prof.ssa Vincenza Cofini dell'Istituto di Statistica Medica dell'Università de l'Aquila) ¹².

Discussione e conclusioni

La secchezza cutanea in corso di atopica è legata a un'eccessiva evaporazione transepidermica e condiziona, direttamente e attraverso fenomeni di più facile irritazione e sensibilizzazione, la gravità e il numero di recidive. L'impiego di detergenti poco aggressivi o in grado di rispettare il mantello epicutaneo e l'ortodermia è il procedimento che tutti i dermatologi consigliano, e riduce la perdita transepidermica, la secchezza cutanea e la reattività della cute stessa, con risultati che si mantengono per alcune settimane anche dopo la fine del trattamento. Sarà necessario, in futuro, ampliare l'osservazione cercando di registrare se tale terapia combinata riduce, nel tempo, anche il numero e l'intensità delle manifestazioni eczematose.

Statistical analysis was performed using non parametric tests for dependent samples (Friedmann test). The level of p significance was set at 0.05 (Prof.V. Cofini of the Institute of Medical Statistics, University of L'Aquila, helped in conducting the statistical analysis).¹² Frequency and mean measurements are expressed as means \pm standard deviation.

Results

The changes in mean TEWL (Figure 4) show that loss of water during the treatment and follow-up periods was lower in group A. Group A also demonstrated a more significant reduction in cutaneous sensitivity as measured with the lactic acid test (Figure 5).¹²

Discussion and conclusions

Skin dryness in AD is related to excessive transepidermal evaporation. Both directly and because of skin irritation and sensitization, it increases the severity and number of recurrences. The use of mild detergents that protect the skin barrier and maintain orthodermia is recommended by dermatologists to reduce TEWL, skin dryness and cutaneous reactivity; the effects last for several weeks after the end of therapy. Further study is needed to determine whether combination therapy can reduce the number and intensity of eczema flares for longer periods of time.

Bibliografia - References

1. Pimpinelli N, Gianotti B. Citochine in dermatologia. In: Lotti T, editor. Modelli di infiammazione cutanea. Torino: UTET; 2001. p.203-4.
2. AAVV. Dermatite atopica. Milano: Ed. Astellas; 2005 (CD-ROM).
3. Hoffjan S, Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol 2007;32:1232-5.
4. Coenraads PJ. Hand eczema is common and multifactorial. J Invest Dermatol 2007;127:1568-70.
5. Anderson ML. Atopic dermatitis: more than a simple skin disorder. J Am Acad Nurse Pract 2005;17:249-55.
6. Naldi L. Metodi di ricerca clinica in dermatologia. Brescia: Ed. Ised; 1998. p. 80-5.
7. Terranova F. Fisiopatologia dell'idratazione cutanea. Milano: Ed. Tecniche Nuove; 2006. p. 100-3.
8. Yamamura T, Masaki H, Sakon K, Suzuki K, Tezuka T. Simple monochromatic refractometer for transepidermal water loss (TEWL). J Dermatol Sci 1990;1:201-6.
9. Bonifazi E, Greco I. Dermatite atopica e infezioni. In: Gelmetti C, editor: La Scuola della Dermatite Atopica. Milano: Springer; 2007. p. 127-36.
10. Groven MD. Terapia a base di torba e balneoterapia. In: Pizzorno JE Jr, Murray MT, editors. Trattato di Medicina Naturale. Vol. 1. Torino: UTET; 2001. p. 399-406.
11. Centro per lo Studio della Cicatrizzazione [Internet]. Disponibile sul sito: <http://users.unimi.it/cicatrizz/misurazione-tewa.htm>
12. Marriott M, Holmes J, Peters L, Cooper K, Rowson M, Basketter DA. The complex problem of sensitive skin. Contact Dermatitis 2005;53:93-9.

Indirizzo per la richiesta di estratti: C. Di Stanislao, Unità Operativa Complessa di Dermatologia e Centro Allergologico, Presidio Ospedaliero S. Salvatore, L'Aquila.

