

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

**Dalla Fisiopatologia Cutanea al Farmaco Personalizzato: La
galenica magistrale applicata nel trattamento delle affezioni
cutanee infiammatorie e oncologiche**

Relatrice: Sara Perteghella

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Ivan Bertolesi

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

1 Fisiologia cutanea e omeostasi della cute

- 1.1 Organizzazione dell'apparato tegumentario
- 1.2 Barriera cutanea, film idro-acido-lipidico e microbiota cutaneo

2 Melanoma e nevi

- 2.1 Eziologia, patogenesi molecolare e cellulare
- 2.2 Nevi Melanocitici: classificazione, caratteristiche biologiche e differenze con il melanoma
- 2.3 Diagnosi clinica, dermoscopica e istopatologica
- 2.4 Strategie preventive e gestione clinica

3 Immunologia e fisiopatologia delle dermatosi infiammatorie

- 3.1 Immunologia cutanea e risposta infiammatoria
- 3.2 Alterazione della barriera epidermica e del microbiota
- 3.3 Il ruolo della galenica nelle patologie infiammatorie

4 Psoriasi

- 4.1 Meccanismi patogenetici e classificazione clinica
- 4.2 Trattamento topico e sistemico
- 4.3 Terapia topica personalizzata nella psoriasi

5 Dermatite atopica (Eczema)

- 5.1 Disfunzione della barriera cutanea, immunità e disbiosi
- 5.2 Terapia topica ed emollienti fisiologici
- 5.3 Scelta del veicolo e ripristino della barriera cutanea nella dermatite atopica

6 Dermatite da contatto irritativa e allergica

- 6.1 Differenze eziopatogenetiche
- 6.2 Diagnosi, manifestazioni cliniche e patch test
- 6.3 Rimozione degli agenti responsabili, protezione e controllo dei sintomi

7 Preparazioni galeniche dermatologiche

- 7.1 Classificazione e destinazione d'uso dei prodotti applicati sulla cute
- 7.2 Forme farmaceutiche, basi dermatologiche e meccanismo di rilascio
- 7.3 Procedura di preparazione e personalizzazione del medicinale magistrale
- 7.4 Qualità, sicurezza, conservazione e adempimenti professionali

8 Prevenzione, innovazione e prospettive per il futuro

- 8.1 Educazione alla fotoprotezione e individuazione tempestiva delle lesioni sospette
- 8.2 Contributo delle diverse figure professionali alla tutela della salute cutanea
- 8.3 Detersione, igiene e raccomandazioni per la gestione della dermatite atopica
- 8.4 Biotecnologie e sistemi avanzati di veicolazione in ambito dermatologico

9 Bibliografia

1. Fisiologia cutanea e omeostasi della cute

1.1 Organizzazione dell'apparato tegumentario

L'apparato tegumentario è composto da cute (membrana cutanea) e dai suoi annessi cutanei (peli, ghiandole e unghie); è l'apparato più visibile e più esposto. Esso svolge numerose funzioni, tra le quali sono incluse la funzione barriera contro gli insulti ambientali, la produzione di lipidi (che intervengono nella formazione e nel mantenimento del film idro-acido lipidico presente sul tessuto cutaneo), la termoregolazione, attività di secrezione ed escrezione, coordinamento della risposta immunitaria, la sintesi di vitamina D e le attività legate al sistema sensoriale. La cute è l'organo più grande del nostro corpo, formato dall'epitelio di superficie detto epidermide, dal tessuto connettivo sottostante definito derma e come ultimo, abbiamo un tessuto connettivo lasso che forma lo strato sottocutaneo noto anche come ipoderma. Gli annessi cutanei, invece (peli, ghiandole e unghie), si trovano nel derma e raggiungono la superficie attraverso l'epidermide.

L'epidermide è costituita da un epitelio pavimentoso pseudostratificato cheratinizzato suddiviso in 4 citotipi: cheratinociti (cellule più abbondanti), melanociti, cellule di Merkel e cellule di Langerhans. Esso è lo strato più superficiale della cute e presenta 5 strati partendo dal basso verso l'alto: strato basale, strato spinoso, strato granuloso, strato lucido e strato corneo (Tabella 1).

Tabella 1. Strati epidermici, dal più profondo a quello più esterno, e relativi stipiti cellulari e ruolo fisiologico (1).

Strato epidermico	Caratteristiche cellulari	Ruolo nella Barriera e Farmacocinetica
Basale (più profondo)	Cellule di Merkel, cheratinociti, melanociti	Germinazione, innervazione tattile, pigmentazione (melanina)
Spinoso	Tonofibrille (filamenti proteici), desmosomi, cellule di Langerhans	Sostegno e coesione contro i traumi, risposta immunitaria locale

Granuloso	Sintesi di cheratoialina, cheratina e granuli avvolti da membrana contenenti lipidi	Formazione barriera idrofobica, protezione e diffusione nutrienti per i cheratinociti, trasformazione del cheratinocita
Lucido	Cellule appiattite prive di organuli citoplasmatici	Ispessimento nel palmo delle mani e dei piedi e resistenza
Corneo (superficie)	Corneociti morti, appiattiti e ricche di cheratina	Cheratinizzazione e desquamazione

L'epidermide può avere diverse tipologie di colore a seconda di una serie di fattori, tra cui l'apporto ematico del derma e quantità variabili di 2 pigmenti, beta-carotene e melanina. Il carotene è un pigmento giallo-arancio che può essere convertito in vitamina A fondamentale per l'integrità epiteliale, ed è molto presente nei cheratinociti e nelle cellule disidratate dello strato corneo e nel grasso sottocutaneo. La melanina è un pigmento giallo-bruno tendente al nero contenuto in vescicole intracellulari dette melanosomi, prodotte dai melanociti. Le cellule più esterne assumono colore per poi ridursi piano piano quando il numero di melanosomi diminuisce per via dei lisosomi. Negli individui con la pelle molto chiara la pigmentazione è meno visibile o quasi assente (albinismo). Negli individui con la pelle decisamente più scura, avendo melanosomi molto più grandi, questi sono in grado di insediarsi nello strato granuloso, rendendo la pelle molto più scura e duratura. La funzione principale della melanina è quella di proteggere il derma sottostante e ridurre i danni alle cellule epidermiche colpite dalle radiazioni ultraviolette emanate dai raggi solari. L'esposizione solare è un insulto per il tessuto cutaneo ma, allo stesso tempo, è la responsabile dell'attivazione della sintesi di vitamina D (fondamentale per l'assorbimento di calcio e fosforo da parte dell'intestino tenue e per l'omeostasi delle ossa). Nell'epidermide si trovano inoltre i dischi tattili, sono recettori tattili connessi a terminazioni nervose permettendoci di percepire sensazioni diverse (stimoli termici, dolorifici e pressori a seconda dell'intensità e della percezione).

Al di sotto dell'epidermide si presenta il derma, costituito da due strati principali: lo strato papillare e lo strato reticolare. Strato papillare: tessuto connettivo lasso specializzato per fornire attacco meccanico agli strati soprastanti dell'epidermide.

Contiene capillari che riforniscono l'epidermide e le terminazioni periferiche dei nervi sensitivi. Strato reticolare, più profondo, costituito da un reticolo fibroso intrecciato di tessuto connettivo denso irregolare fatto di fasci di fibre di collagene che circonda i vasi sanguigni, follicoli piliferi (annessi cutanei), nervi e ghiandole (sudoripare e sebacee). Ha lo scopo di fornire forza, resistenza ed elasticità alla cute durante i normali movimenti (accorciamento e distensione). Il derma svolge funzioni di vascolarizzazione e innervazione grazie a cellule del tessuto connettivo propriamente detto e strutture accessorie come vasi sanguigni, linfatici e nervi. Nello strato papillare abbiamo una fitta rete definita plesso sub-papillare da cui originano capillari che seguono il confine epidermide-derma. Questi capillari si riversano in vene delicate (venule) che si ricongiungono al plesso papillare dal quale vene più grosse confluiscono in una rete venosa situata nel più profondo plesso cutaneo. Una delle proprietà principali della vascolarizzazione cutanea è la termoregolazione, ovvero il controllo della temperatura corporea. Quando la temperatura aumenta, la circolazione aumenta permettendo una dispersione di calore in eccesso; quando invece la temperatura corporea diminuisce, la circolazione cutanea si riduce e si trattiene calore.

L'ultimo strato è lo strato sottocutaneo definito anche ipoderma, è in stretto contatto con lo strato reticolare del derma tramite le fibre del tessuto connettivo lasso intrecciate. È fondamentale come stabilizzatore della posizione della cute rispetto ai tessuti sottostanti, come i muscoli scheletrici o altri organi, assicurando movimenti indipendenti, fornendo un rivestimento che separa la cute. Contiene un elevato numero di cellule adipose (tessuto grasso) fungendo da riserva energetica e attutisce gli urti. È molto elastico, non presenta organi vitali e possiede un gran numero di capillari, vasi arteriosi e venosi solo nel tratto superficiale per la vascolarizzazione. È una delle zone fondamentali per le somministrazioni di farmaci tramite iniezione(1).

Peli (annessi cutanei): sono presenti sulla superficie di quasi tutto il corpo, ad eccezione della pianta dei piedi, del palmo delle mani, delle dita, delle labbra e di parte dei genitali esterni. La loro origine proviene da organi chiamati follicoli

piliferi. Il follicolo pilifero si estende profondamente nel derma, raggiungendo anche l'ipoderma. La radice del pelo si estende in profondità e la corteccia, contenente cheratina dura, rende il pelo rigido. Il fusto è la parte visibile esposta che si stende a metà interno e sulla superficie cutanea fino alla punta. Tra le funzioni principali in prossimità delle narici e dell'orecchio esterno ostacolano l'ingresso di particelle estranee o di insetti e il plesso della radice è costituito da nervi sensitivi, utili nella percezione del movimento di ogni singolo fusto pilifero come meccanismo di difesa da insulti estranei. La presenza di un fascetto di fibrocellule muscolari lisce definito muscolo erettore del pelo, ancorato al follicolo pilifero ed estendendosi dal derma papillare al tessuto connettivo, permette l'innalzamento di esso dando l'effetto pelle d'oca. Questo effetto è provocato da stati emotivi come paura o rabbia stimolando ad aumentare lo spessore del rivestimento isolante. La loro colorazione è dovuta a differenze strutturali e al pigmento, prodotto dai melanociti della papilla; con l'età tende a diminuire gradualmente assumendo una colorazione grigia. Il ciclo di crescita segue una fase di accrescimento e di inattivazione dei follicoli piliferi; l'interruzione della crescita si chiama clava del pelo (il follicolo diventa più piccolo rendendolo inattivo). L'incremento temporaneo della perdita dei capelli può derivare dall'uso di farmaci, da fattori alimentari, radiazioni, febbre elevata, stress, genetica e fattori ormonali correlati alla gravidanza.

Ghiandole cutanee (annessi cutanei): le ghiandole principali situate sulla cute sono le ghiandole sebacee e le ghiandole sudoripare. Le ghiandole sebacee o ghiandole oleose sono classificate come alveolari semplici (ogni adenomero ha il suo dotto da cui rilascia il secreto) o alveolari ramificate (diversi adenomeri si svuotano nello stesso dotto) e producono un secreto oleoso che ricopre i fusti piliferi e l'epidermide. Le cellule ghiandolari sintetizzano, nel corso della loro maturazione, grandi quantità di sostanze lipidiche, mediante secrezione olocrina (rottura delle cellule secernenti). Comunicano con un solo follicolo pilifero tramite più dotti. Il sebo oltre alla funzione di lubrificazione, protegge la cheratina del fusto del pelo e

la cute circostante, evitando che le cellule dell'epidermide diventino troppo secche e fragili.

Le ghiandole sudoripare producono una secrezione acquosa e possono essere classificate in apocrine ed eccrine. Entrambe hanno cellule mioepiteliali, cellule specializzate che si trovano tra le cellule secernenti e la sottostante lamina basale. Le ghiandole sudoripare apocrine rilasciano le loro secrezioni nei follicoli piliferi in una distribuzione limitata (ascelle, intorno ai capezzoli e nell'inguine), producono una secrezione viscosa e densa, potenzialmente odorosa. Possono contenere feromoni, sostanze chimiche per il riconoscimento e lo scambio (inconscio) di informazione tra individui. Sono ghiandole tubulari glomerulari (tipica classificazione strutturale). Le ghiandole sudoripare eccrine sono molto più numerose e più ampiamente distribuite, note anche come ghiandole merocrine. La maggior parte è presente nel palmo delle mani e dei piedi. La secrezione è detta sudore o perspirato sensibilis costituito da 99% acqua, oltre a elettroliti, metaboliti e sostanze di scarto, ma può fungere da nutriente per i batteri alterando l'odore corporeo. In cooperazione con le funzioni principali dell'epidermide raffreddano tramite il sudore la superficie corporea, con perdita considerevole di acqua ed elettroliti e sostanze farmacologiche, ma hanno anche funzione protettiva, diluendo le sostanze chimiche dannose e impedendo l'attacco e la crescita di microrganismi patogeni. Le ghiandole eccrine ricoprono quasi tutta la superficie del corpo umano ma ci sono altre ghiandole specializzate, in sedi più specifiche. Unghie (annessi cutanei): si formano sulla superficie dorsale della punta delle mani e dei piedi. Svolgono azione protettiva e ne limitano la torsione in seguito a stress meccanici. La struttura comprende il corpo che ricopre il letto ungueale e la radice dell'unghia dove si svolge la sua produzione, una piega epiteliale non visibile in superficie. La colorazione rosacea è dovuta dalla presenza di vasi sanguigni sottostanti, e ha un'area semilunare chiara detta lunula, vicina alla radice (1).

1.2 Barriera cutanea, film idro-acido-lipidico e microbiota cutaneo

La barriera cutanea è costituita da componenti microbiche, immunitarie, chimiche e fisiche. La carenza di proteine essenziali o componenti della barriera cutanea provoca una formazione inusuale della barriera stessa, un aumento della perdita d'acqua, una riduzione della proliferazione, della differenziazione epidermica e disturbi della barriera cutanea. Le cellule dello strato corneo sono collegate da una matrice lipidica, composta da ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi. Questa matrice è formata dal sebo prodotto dalle ghiandole sebacee. Lo strato lipidico dello strato corneo evita la disidratazione formando una barriera impermeabile e fornisce sostegno alle cellule microbiche. Il pH cutaneo, mantenuto tra 4-6 è essenziale per l'attività degli enzimi epidermici necessari per la metabolizzazione dei lipidi e la regolazione delle proteine di coesione, preservando così lo strato corneo. La microflora cutanea è costituita da una popolazione ampia e varia di microorganismi residenti non patogeni la cui presenza preserva e protegge il tessuto cutaneo da insulti esterni, tra i quali anche l'attacco da parte di microorganismi patogeni. I fattori che possono influenzare la loro crescita sono l'età, la genetica, il clima e la cura della pelle. Le malattie della pelle possono alterare il microbioma alterando siti specifici come nel caso di patologie specifiche, come ad esempio acne e dermatite seborroica (2).

2. Melanoma e Nevi

2.1. Eziologia, patogenesi molecolare e cellulare

Il melanoma cutaneo è una patologia caratterizzata dalla proliferazione incontrollata dei melanociti dello strato basale. I fattori di rischio che possono aumentare la probabilità di sviluppo di melanoma sono perlopiù attribuibili a caratteristiche dell'individuo oppure all'esposizione a fattori ambientali (Tabella 2).

Tabella 2. Fattori di rischio associati al melanoma cutaneo (3).

Fattori di rischio legati all'individuo	Fattori di rischio legati all'ambiente
Fototipo cutaneo	Radiazioni ultraviolette
Nevi pigmentati	Uso di pesticidi
Fattori genetici	Esposizione prolungata al sole e scottature solari
Ereditarietà	Localizzazione geografica
Condizioni immunosoppressive	
Tumori cutanei non melanocitari	

L'esposizione alle radiazioni ultraviolette è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo del melanoma cutaneo. Includono sia la luce solare naturale che i sistemi di illuminazione artificiale. Una prolungata esposizione può essere cancerogena per la pelle. Le onde emesse dalle radiazioni colpiscono il tessuto cutaneo e i melanociti portando a uno stress ossidativo con danno degenerativo sulla struttura. Questo danno favorisce l'insorgenza di numerose mutazioni genetiche che, a lungo termine, possono indurre cancerogenesi. Il fototipo cutaneo varia in funzione della colorazione della carnagione dell'individuo e della sua sensibilità alle radiazioni UV. I Nevi pigmentati essendo delle proliferazioni benigne dei melanociti nella pelle, possono essere un fattore rilevante nel melanoma. Più un individuo ne possiede, più il rischio è alto, specialmente per il

fototipo di tipo 1 e 2. L'esposizione prolungata al sole e le frequenti scottature sono direttamente correlate ad un aumento del rischio di insorgenza della patologia. Quando si parla di ereditarietà, esistono diversi geni che possono mutare il loro meccanismo. Un esempio è il gene somatico TP53 mutato (che codifica per la proteina p53); i pazienti che soffrono di malattie immunosoppressive come l'AIDS hanno maggiori probabilità di sviluppare il melanoma, poiché l'immunosoppressione continua non protegge efficacemente l'organismo dall'insorgenza e dalla progressione (3). La melanina svolge un ruolo importante nel melanoma; essa possiede un complesso di proprietà antiossidanti e pro-ossidanti. La sua conversione da agente antiossidante a pro-ossidante sotto l'influenza di vari fattori eziologici (come radiazioni UV, metalli pesanti, ecc.) può avviare la cancerogenesi. L'azione pro-ossidante della melanina provoca un aumento dei livelli di radicali liberi dell'ossigeno intracellulari, che a loro volta danneggiano la molecola di DNA del melanocita. Il risultato di queste mutazioni è l'attivazione eccessiva di varie vie di segnalazione cellulare, che porta alla proliferazione incontrollata, alla differenziazione e all'immortalità di specifici tipi cellulari. Tra le più significative ci sono le cascate della proteina chinasi attivata da mitogeni con lo scopo di regolare la proliferazione, la crescita e la migrazione cellulare ed è attivata in quasi tutti i tipi di melanomi. Viene attivata dopo il legame dei fattori di crescita ai recettori tirosin-chinasici. La sovrastimolazione di altri recettori che a loro volta attivano altre famiglie proteiche dette Ras proteine G monomeriche (NRAS) contribuisce all'attivazione a cascata delle serina/treonina chinasi (BRAF) e all'attivazione definitiva della chinasi MAPK. La serina/treonina chinasi attiva i fattori di trascrizione, intensificando così la trascrizione dei geni coinvolti nella crescita, proliferazione e migrazione cellulare. La mutazione principale è il gene BRAF, l'artefice principale del melanoma, causato da esposizione solare cronica. Le mutazioni singole però non sono tanto rilevanti, bensì le multiple mutazioni e gli aspetti istologici. Per questo il paragone principale viene fatto con i cosiddetti nevi melanociti acquisiti in quanto sono neoplasie benigne ereditate dai melanociti e confusi con il melanoma.

2.2. Nevi Melanocitici: classificazione, caratteristiche biologiche e differenze con il melanoma

I melanociti nevi vengono definiti e classificati istologicamente in base alla profondità e al livello di maturazione dei nidi melanocitici della giunzione dermo-epidermica e del derma (Figura 1). Si suddividono in 3 tipologie: Tipo A giunzionali, simili ai melanociti normali; Tipo B composti situati nel derma, caratterizzati da cellule più piccole e rotonde; Tipo C intradermici distribuiti nella parte profonda del derma, con cellule di forma allungata (4). Più si scende in profondità, più il volume diminuisce, le dimensioni dei nidi si riducono, la produzione di pigmento si riduce e le forme cambiano.

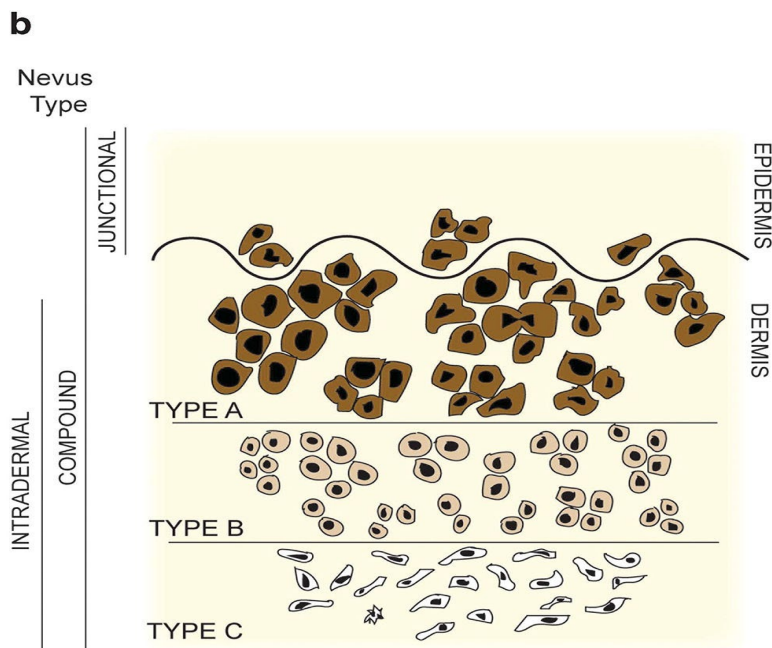


Figura 1. Classificazione istologica dei melanociti nevi (4).

Si pensa che il nevo possa rappresentare una seria minaccia per lo sviluppo del melanoma ma queste dichiarazioni sono tutte infondate. Infatti ci sono tanti fattori,

che insieme possono sviluppare il rischio, ma il legame che c'è tra il nevo preesistente e acquisito non è correlato al melanoma in quanto non segue un andamento lineare ma si basa esclusivamente sulla rarità, su molteplici fattori ricombinati e sulla nascita di un nevo displastico. Il termine displastico è la condizione di un nevo il quale ha subito delle lesioni melanocitarie molto gravi dando un aspetto istologico e clinico completamente diverso in quanto richiede una maggiore analisi. I nevi displastici vengono classificati in base al grado di anomalia in: lieve, moderata e grave. La displasia grave è quella che più si avvicina al melanoma (4). Sebbene nevi e melanoma derivino dalla medesima stirpe cellulare, la presenza di specifici fattori scatenanti, alterazioni genetiche e riprogrammazioni metaboliche determina sostanziali divergenze tra le due entità. Possiamo notare che ci sono differenze biologiche-molecolari e istopatologiche che mettono in confronto i nevi benigni e il melanoma. La prima grande differenza che balza all'occhio è le mutazioni, in quanto nei nevi benigni e displastici si verifica la mutazione più semplice nominata BRAFV600, ma da sola non è sufficiente per lo sviluppo del melanoma, mentre invece nel melanoma la mutazione coinvolge più fronti. La riprogrammazione metabolica, essendo centrale per la formazione e la progressione del cancro classicamente definita come effetto Warburg, è essenziale per entrambe le forme. Nelle cellule normali e nei nevi in condizioni di Normossia (presenza di ossigeno), il glucosio viene ossidato in anidride carbonica attraverso il ciclo di Krebs e la fosforilazione ossidativa mitocondriale, per la produzione di grandi quantità di ATP riducendo questo effetto constatare fungendo da freno inibitore verso la mutazione Braf; invece nelle cellule tumorali prevale la glicolisi ed essendo in condizioni di ipossia, la via glicolitica genera molecole utili per la sintesi di nucleotidi, amminoacidi e lipidi, facilitando la generazione di biomassa e portando a uno stress estremo la cellula ma in continuo sviluppo (4). Il sistema immunitario sorveglia la crescita dei nevi e previene la progressione verso il melanoma. Interagisce con i melanociti contribuendo al mantenimento della fase di senescenza (arresto crescita). Capita di vedere intorno al nevo delle chiazze depigmentate facendo intuire una perdita di

melanociti. I linfociti T e macrofagi che circondano la zona depigmentata di molecole pro infiammatorie (citochine) inducono i nevi ad arrestarsi e non proseguire nella crescita profonda. In alcuni casi il sistema immunitario può addirittura eliminare un nevo se lo reputa necessario. Purtroppo, nel melanoma, visto che si forma per uno stato di infiammazione cronica, può sfuggire al controllo del SI essendo associato a un carico mutazionale relativamente alto e con capacità immunogenica (4). La nidificazione e la maturazione vanno a braccetto perché la prima contribuisce a rendere i nevi molto organizzati in piccoli gruppi e la seconda rende la struttura compatta diventando sempre più piccola in profondità. Nel melanoma invece mancano l'organizzazione e la senescenza, la biomassa continuerà a svilupparsi senza mai riuscire a fermarsi. La presenza di un altro gene detto la Cdkna gioca un ruolo importante in questo processo perché nei nevi viene mantenuta, invece nel melanoma viene persa (Tabella 3).

Tabella 3. Differenze biologico-molecolari e istopatologiche tra nevo e melanoma (3–5).

Fattori scatenanti	Nevi Benigni	Melanoma
Mutazioni	Brafv600e + Freni Inibitori Cdkna Non Mutati	Brafv600e, Nras, C-Met, Cdkn2a, Pi3k-Akt, P-53, Bad, Bcl-2, M-Tor, Tert (Telomerasi)
Effetto Warburg	Ciclo Krebs = Condizioni Di Normossia	Glicolisi= Generazione Biomassa
Sistema Immunitario	Mantenimento Fase Di Senescenza (Chiazze Bianche)	Carico Mutazionale Infiammatorio Cronico, Mancanza Di Controllo
Nidificazione	Piccoli Gruppi O Nidi	Disordine Strutturale
Maturazione	Controllata E Sana	Mancata Maturazione e Struttura Cellule Grossolana
Pigmentazione	Melanina Regolata	Melanina Pro-Ossidante = Cancrogeneresi

Il gene BRAF V600 è il principale gene che sviluppa il nevo benigno, ma non è il principale fattore che determina la progressione, non seguendo una linea precisa. Possiamo osservare che un nevo benigno si ferma al primo stadio, in quanto, a seguito della classica mutazione, passa a uno stato di involuzione. In conclusione, un melanocita benigno e tutte le altre forme rare si sviluppano in condizioni

estreme indotte da ulteriori mutazioni e fattori sia biologici che genetici (4) (Figura 2).

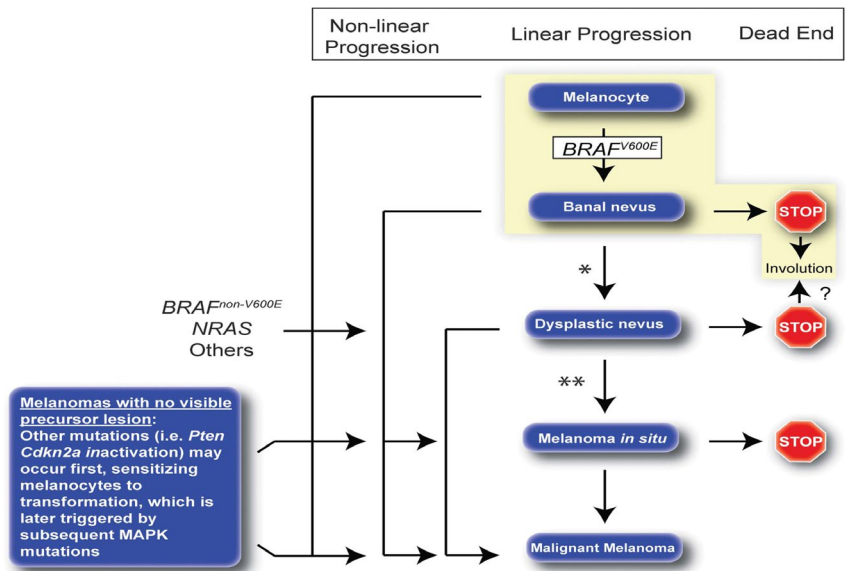


Figura 2. Linea di progressione *BRAF V600* nevi e melanoma (4).

2.3 Diagnosi clinica, dermoscopia e istopatologica

La prima diagnosi che viene fatta per fare delle valutazioni cliniche e dermoscopiche si avvale della regola dell'ABCDE, un criterio valutativo basato sull'osservazione macroscopica delle lesioni. Tale metodo prende in esame l'Asimmetria (A), l'irregolarità dei bordi (B), la varietà nella colorazione (C), il diametro superiore a 6 mm (D) e l'Evoluzione morfologica nel tempo (E). Quest'ultima analisi serve ai dermatologi a visionare con precisione se ci sono delle imperfezioni e se il rischio di sviluppo di un possibile tumore non sia già in circolo (Tabella 3). I nevi possono essere molto numerosi, variando da individuo a individuo. La quantità dipende da una combinazione di fattori ereditari e ambientali (4).

Tabella 4. Criteri morfologici di screening clinico secondo la regola dell'ABCDE (4).

A (Asimmetria)	Simmetrici e di forma tondeggianti	Asimmetrici e di forma irregolare
----------------	------------------------------------	-----------------------------------

B (Bordi)	Regolari, netti e definiti	Irregolari, frastagliati
C (Colorazione)	Omogenea (Marrone, Color Carne)	Disomogenea, colorazioni variegata (Blu, Nero, Marrone, Rosso)
D (Diametro)	<6mm	> 6mm
E (Evoluzione)	Proporzionale con alla crescita corporea, stabile	Crescita continua non in linea con la corporea e continui cambiamenti

Il compito del dermatologo è visionare con accuratezza tutte le possibili anomalie dei nevi e accertarsi se non ci sono in circolo cambiamenti significativi. Ogni forma “diversa” rispetto alla classica forma di un nevo benigno è una possibile associazione al melanoma (Figura 3) (5).

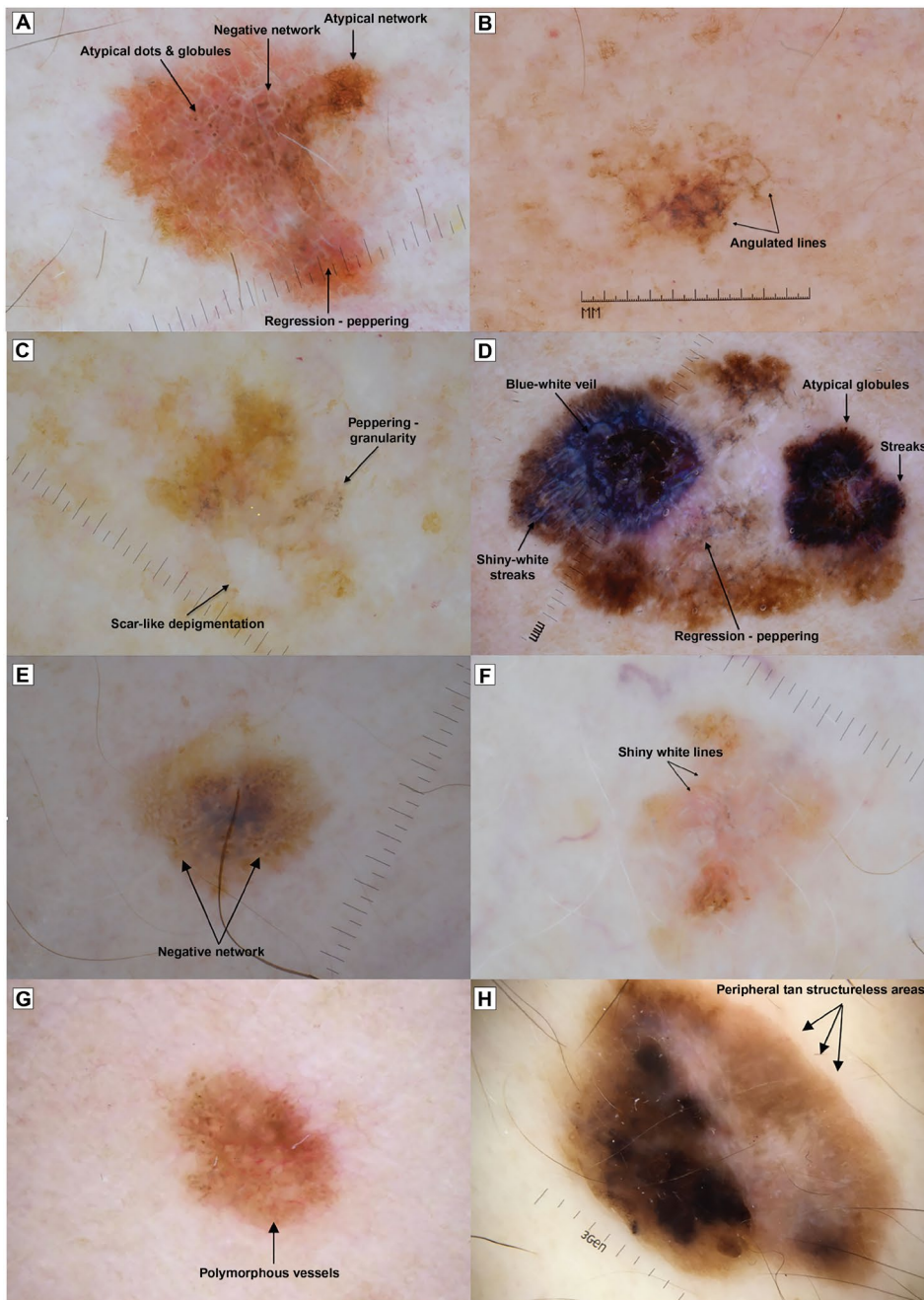


Figura 3. Rilievi dermoscopici e morfologici nelle lesioni sospette (5).

La regola dell'ABCDE non è l'unico criterio di valutazione a cui faremo affidamento, ma sfrutteremo altre analisi più accurate. La dermoscopia sfrutterà determinati parametri di misurazione detti odds ratio in quanto rivelano quanto sia più probabile che una lesione specifica di un nevo possa svilupparsi. Più il valore Odds tende ad essere alto, più la probabilità di insorgenza di melanoma aumenta.

Quando si analizzano i criteri dermoscopici e clinici, la sensibilità e la specificità indicano l'accuratezza con cui un singolo segno indica il melanoma. La sensibilità si basa sulla percentuale di melanomi reali che presentano quella determinata caratteristica, mentre invece la specificità valuta la percentuale dei nevi benigni che non mostrano quella caratteristica. Alta sensibilità e bassa specificità = presenza nei melanomi ma esclusa la lesione nei nevi benigni; bassa sensibilità e alta specificità = non tutti i melanomi ce l'hanno e nei nevi benigni è pressoché assente, facendo capire che è molto raro che avvenga, ma esclude tutti i falsi negativi (Tabella 5).

Tabella 5. Analisi dei parametri statistici (Odds Ratio, Sensibilità e Specificità) delle strutture dermoscopiche nel melanoma (5).

Strutture specifiche del melanoma	Odds Ratio (OR) per il melanoma	Valore diagnostico (sensibilità e specificità)
Reticolo Pigmentato Atipico	1.8 – 9.0	Sensibilità: 21.0% – 100.0% Specificità: 46.0% – 88.5%
Linee Angolate	2.0 – 9.0	Sensibilità: 16.7% Specificità: 91.7%
Reticolo Negativo	1.4 – 1.8	Sensibilità: 22.0% – 34.6% Specificità: 77.2% – 95.0%
Strie Atipiche	1.5 – 5.8	Sensibilità: 4.8% – 23.0% Specificità: 32.0% – 58.0%
Punti/Globuli Atipici	1.7 – 4.8	Sensibilità: 13.0% – 39.6% Specificità: 74.3% – 92.0%
Velo Blu-Astro	1.74 – 13.0	Sensibilità: 11.4% – 92.0% Specificità: 74.0% – 99.0%
Macchia Atipica	1.88 – 4.1	Sensibilità: 18.0% – 71.3% Specificità: 30.5% – 92.6%
Strutture Di Regressione	2.0 – 18.3	Sensibilità: 11.4% – 79.0% Specificità: 63.0% – 99.0%
Area Periferica Marrone Senza Struttura	2.9 – 27.9	Sensibilità: 19.0% – 62.5% Specificità: 92.6% – 96.1%
Strutture Bianche Lucide	2.5 – 9.7	Sensibilità: 70.0% Specificità: 80.6%
Strutture Vascolari Atipiche	2.0 – 3.04	Sensibilità: 9.4% – 62.9% Specificità: 53.8% – 96.1%

Lo strumento essenziale è il dermoscopio che ha trasformato non solo la comprensione della morfologia del melanoma, ma anche le sue dinamiche di crescita. Questo strumento fornisce un ingrandimento di 10x e illumina la pelle,

facilitando così la visualizzazione di colori e strutture situate al di sotto dello strato corneo, invisibili a occhio nudo. Questa tecnologia ha contribuito a ridurre notevolmente la chirurgia sui nevi anche di quelli benigni (5). Nel momento in cui avviene la trasformazione maligna di un nevo o l'insorgenza de novo, la progressione della patologia viene valutata attraverso due parametri istologici: lo spessore di Breslow e i livelli di Clark. Sono dei parametri che valutano a seconda del livello in cui si trova lo stadio quanto è sceso in profondità. Più il melanoma si espande verso i vasi sanguigni più la condizione risulta grave. Viene dimostrato che ogni melanoma era diverso a seconda delle varianti; per questo si ragiona sull'importanza istologica e sulla profondità di invasione della pelle a seconda dell'attraversamento di ogni compartimento. Verranno classificati in livelli e la stadiazione, cioè quanto è grave l'insorgenza (Tabella 6) (6).

Tabella 6. Classificazione istologica del melanoma: confronto tra i livelli di Clark e lo spessore di Breslow (6).

Livelli Clark	Spessore Breslow	Stadiazione
Livello 1	Stadio 1 = Inferiore O Uguale A 0,75 Mm.	Le cellule del melanoma sono confinate all'epidermide (melanoma in situ).
Livello 2	Stadio 2 = Tra 0,76 E 1,5 Mm.	Invasione del derma papillare (cellule singole o piccoli nidi) (senza ulcerazioni)
Livello 3	Stadio 3 = Tra 1,51 E 2,25 Mm.	Riempimento ed espansione del derma papillare (con o senza ulcerazioni)
Livello 4	Stadio 4 = Tra 2,26 E 3,0 Mm.	Invasione del derma reticolare (coinvolgimento linfonodi regionali)
Livello 5	Stadio 5 = Superiore A 3,0 Mm.	Invasione dell'ipoderma (tessuto adiposo sottocutaneo) (metastasi)

2.4 Strategie preventive e gestione clinica

La prevenzione primaria (riduzione dell'insorgenza) prevede il controllo dell'esposizione alla luce solare. L'attenzione deve essere rivolta ai gruppi ad alto rischio: popolazioni con pelle chiara che vivono in aree ad alto indice UV e persone che tendono a scottarsi invece di abbronzarsi. Inoltre, alle classiche linee guida prestiamo molta attenzione all'uso di creme e lozioni solari ad alta protezione (7). Come prodotto cosmetico, il prodotto solare consiste nella combinazione e nelle

concentrazioni degli ingredienti attivi: i filtri UV. Queste materie prime garantiscono la protezione contro i raggi UVB e UVA e sono in relazione ai claim principali in etichetta, il fattore di protezione solare (SPF) e il fattore di protezione UVA (UVA-PF). Il prodotto deve fornire un rapporto minimo di 1:3 tra UVA-PF e SPF secondo le normative. Allo stesso tempo, deve essere gradevole, avere una buona texture aumentando la compliance del paziente e mantenere una concentrazione uniforme di filtri UV sulla superficie cutanea attraverso un film omogeneo (7) (Figura 4). La Prevenzione Secondaria si basa sulla Diagnosi precoce. Le lesioni pigmentate che dovrebbero destare sospetti meritano controllo continuo. Lo Screening è fortemente raccomandato per i pazienti con Sindrome del Nevo Displastico (familiare o sporadica) e per chi ha un numero elevato di nevi. Qualsiasi cambiamento sospetto deve essere seguito dall'escissione chirurgica (8). Ispezione clinica basata sui criteri **ABCDE** e l'analisi quantitativa/qualitativa delle strutture dermoscopiche (valutate tramite *Odds Ratio*, *sensibilità* e *specificità*) permettono di discriminare le lesioni benigne dal melanoma *in situ* o invasivo, indicando la necessità di un'eventuale asportazione chirurgica biotica o radicale.



Figura 4. Aspetti fondamentali Crema solare (immagine elaborata con l'intelligenza artificiale).

Verranno usati come base principale filtri organici e inorganici. Gli ingredienti inorganici utilizzati includono l'ossido di zinco (ZnO) e il biossido di titanio (TiO₂). Il loro meccanismo è formare una barriera protettiva sulla pelle che blocca la penetrazione delle radiazioni UV. Gli inorganici tendono a lasciare un residuo bianco o una patina sulla pelle mantenendola più fresca all'aperto ma può causare una riduzione riflessiva della quantità di prodotto applicata oltre ai filtri. I filtri organici sono composti progettati per assorbirsi completamente. I più utilizzati sono oli polari omossalato, ottocrilene, ossibenzone, avobenzone e ottinossato. Essi catturano la radiazione UV e la trasformano in energia, come luce visibile o radiazione infrarossa (calore). L'unica problematica dei filtri organici è la degradazione indotta dai raggi UV. Presi singolarmente non hanno grande efficacia quindi si è optato per associazioni tra di loro per migliorare le loro proprietà tra cui la fotostabilità rendendo il prodotto molto efficace ed evitando la fotodegradazione. L'Aggiunta di antiossidanti, come la vitamina E o la caffeina ha permesso di sviluppare molecole strutturalmente fotostabili, come l'acido tereftalilidene dicamforo sulfonico (TDSA), che sfrutta il fenomeno dell'isomerizzazione cis/trans. Garantendo fotostabilità ed efficacia a lunghezze d'onda superiori ai 340 nm (dove la permeazione cutanea dei raggi UV è massima). Essendo idrofilo, presenta proprietà sinergiche quando combinato con filtri organici lipofili: insieme al Bmdm (Avobenzone), aumenta la protezione UVA e comprendo l'intero spettro senza colare o lasciare aloni (9). Non esiste un prodotto solare perfetto ma serve un approccio personalizzato. Non influisce la scelta di un filtro solare da un altro ma l'importante è l'aderenza al regime solare e alla sicurezza del paziente (10). La chirurgia è il trattamento d'elezione per tutti i casi, eccetto per il melanoma maligno in stadio avanzato. La prognosi del melanoma dipende principalmente dal sesso, dallo stadio clinico, dalla sede e dallo spessore della lesione primaria. Le lesioni delle estremità tendono ad avere una prognosi

migliore rispetto alle lesioni del tronco, e le lesioni sottili hanno una prognosi migliore rispetto a quelle spesse (6). Per supporto della chirurgia ricopre un ruolo importante anche la dermocosmesi farmaceutica con lo scopo di modulare la guarigione tramite gel di silicone o acido ialuronico, garantendo una cicatrice funzionale ed esteticamente accettabile. La scelta del gel di silicone o il foglio (sheet) di silicone non ha portato dati contrastanti anzi, in termini di efficacia sono pressoché identici. Le prestazioni dei singoli trattamenti erano equivalenti nella prevenzione/ terapia delle cicatrici post-operatorie ma in termini di compliance con la terapia si preferisce il gel di silicone in quanto è più maneggevole rispetto al foglio. Il gel può offrire alcuni vantaggi pratici, poiché forma un film sottile e trasparente senza richiedere adesivi e si adatta meglio alle superfici irregolari risultando più semplice da applicare e gestire nella quotidianità. Con una maggiore maneggevolezza, favorisce l'aderenza del paziente per ottenere un beneficio clinico ma soprattutto ha dimostrato una riduzione significativa nella pigmentazione, dell'altezza e della rigidità delle cicatrici. In conclusione, il gel di silicone topico si è rivelato efficace nella prevenzione delle cicatrici, sebbene l'efficacia possa non essere significativa fino a circa 6 mesi, ma verrà usato come agente preventivo (11). L'acido ialuronico (HA) invece possiede proprietà cicatrizzanti e rappresenta una fonte importante per le cicatrici post-chirurgiche. Può essere trovato da solo o in associazione con altri ingredienti attivi, quali vitamine, ceramidi, acqua termale, glicerina ed estratti erballi. Troviamo due tipologie basate sul peso molecolare: HMW-HA (Alto peso molecolare): Presenta una permeabilità molto limitata e il suo assorbimento si concentra principalmente sulla superficie cutanea, formando un sottile strato idratante protettivo come barriera. LMW-HA (Basso peso molecolare): viene utilizzato per gli strati dermici più profondi dove ci possono essere lesioni ben più gravi per una rigenerazione più profonda (12). In caso di Metastasi o stadi da terzo/quarto grado molteplici terapie mirate sono state sviluppate per combattere i difetti molecolari presenti nel melanoma. Le migliori includono gli inibitori di BRAF, vemurafenib e dabrafenib. Nonostante la loro efficacia, alcuni dei meccanismi hanno sviluppato una

resistenza secondaria al tal punto da non essere alquanto efficaci., la ricerca sta cercando nuove formulazioni per farmaci migliori vs la resistenza (6).

3. Immunologia e fisiopatologia delle dermatosi infiammatorie

3.1 Immunologia cutanea e risposta infiammatoria

La cute non costituisce unicamente una barriera meccanica di rivestimento, bensì rappresenta un organo immunologicamente attivo e dinamico. L'omeostasi cutanea è garantita dalla complessa interazione tra le cellule epidermiche (cheratinociti), le cellule immunitarie residenti (cellule di Langerhans, mastociti, linfociti T della memoria) e la matrice extracellulare. In condizioni fisiologiche, questo complesso cellulare coordina la sorveglianza immunologica e la tolleranza verso antigeni innocui e componenti del microbiota. L'insorgenza delle dermatosi infiammatorie e immunomediate subentrano per avvisare che sono in azione meccanismi fisiologici di regolazione. In risposta a insulti ambientali, traumi meccanici, agenti chimici o fattori scatenanti endogeni, i cheratinociti agiscono come allerta dell'immunità innata, rilasciando mediatori pro-infiammatori e allarmine (tra cui IL-1 α , IL-33, TSLP e peptidici antimicrobici). Tale cascata di segnalazione innesca il reclutamento e l'attivazione delle cellule dendritiche, le quali migrano ai linfonodi drenanti per orientare la polarizzazione dei linfociti T. A seconda del tipo di segnalazione cellulare, si assiste all'attivazione differenziale delle vie Th1/Th17 (caratteristiche della psoriasi) o Th2/Th22 (prevalenti nella dermatite atopica), configurando quadri eziopatogenetici distinti ma collegati da uno stato di infiammazione cronica e da un alterato turnover epidermico (13,14).

3.2 Alterazione della barriera epidermica e del microbiota

Un tratto fisiopatologico comune alle principali patologie cutanee infiammatorie è rappresentato dal danno strutturale e funzionale dello strato corneo. La barriera epidermica si basa sulla classica organizzazione di corneociti anucleati ricchi di cheratina come elemento strutturale immerso in una matrice lipidica lamellare intercellulare costituita da ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi in rapporto stechiometrico ideale (15,16). La sua compromissione comporta due conseguenze fondamentali: Aumento della Trans-Epidermal Water Loss (TEWL): La

disorganizzazione della matrice lipidica provoca un'eccessiva evaporazione dell'acqua transepidermica, conducendo a disidratazione, xerosi e perdita di elasticità della cute (15). Aumento della permeabilità cutanea: L'integrità alterata dello strato corneo facilita la penetrazione di allergeni, sostanze irritanti, tossine ed agenti patogeni esogeni, alimentando ulteriormente la risposta infiammatoria dermica (16). A questa disfunzione fisica si associa costantemente l'alterazione del pH cutaneo (spostandosi da valori acidi compresi tra 4.5 e 5.5 verso la neutralità o l'alcalinità) e la conseguente disbiosi del microbiota cutaneo residente. Il rialzo del pH inattiva gli enzimi chiave coinvolti nella sintesi delle ceramidi endogene e favorisce la proliferazione di patogeni opportunisti, quali *Staphylococcus aureus* nella dermatite atopica o specie fungine del genere *Malassezia*, che agisce da superantigeni amplificando la cascata infiammatoria (16).

3.3 Il ruolo della galenica nelle patologie infiammatorie

Nel contesto delle dermatosi infiammatorie, la terapia topica rappresenta il pilastro fondamentale della gestione clinica. La scelta di medicinali per questi trattamenti verrà selezionata in base alla presenza o meno di conservanti allergizzanti (es. parabeni, isotiazolinoni), profumi o alla rigidità dei dosaggi e dei veicoli commercializzati con l'obiettivo di non incorrere in altre insorgenze tossiche in contatto con la pelle già lesionata. Il compounding galenico (allestimento di preparazioni magistrali) risponde alla necessità di personalizzazione terapeutica, consentendo di adattare sia il principio attivo sia la base formulata al singolo fenotipo cutaneo e alla fase clinica della lesione. La scelta del veicolo galenico, infatti, rappresenta un approccio terapeutico primario basato sulla regola dermatologica fondamentale "umido su umido, secco su secco" (Tabella 7).

Tabella 7. Analisi stato della lesione e formulazione galenica adeguata (13,15–18)

Stato Clinico della Lesione	Formulazione Galenica Elezione	Funzione Terapeutica e Meccanismo
Lesione Acuta / Essudativa (Eritema severo, vescicolazione, secrezione)	Soluzioni per impacchi, Idrogel, Paste all'acqua (es. Pasta all'Ossido di Zinco)	Azione evaporante, rinfrescante, assorbente e astringente; evita l'effetto occlusivo

Lesione Subacuta (Desquamazione lieve, eritema moderato)	Emulsioni Olio/Acqua (O/A) o Creme eudermiche idrofile	Azione idratante e rinfrescante bilanciata, buona lavabilità e gradevolezza cosmetica senza un'eccessiva occlusione.
Lesione Cronica / Secca / Ipercheratosica (Ipercheratosi, lichenificazione, placche spesse)	Unguenti anidri (a base di vaselina/lanolina), Emulsioni Acqua/Olio (W/O) lipofile	Forte azione occlusiva e emolliente; riduce drasticamente la TEWL, ammorbidisce le squame e favorisce la penetrazione dei principi attivi.

4. Psoriasi

4.1. Meccanismi patogenetici e classificazione clinica

La psoriasi è una malattia infiammatoria cutanea cronica immunomediata. È caratterizzata da placche rosse e squamose che possono comparire in varie parti del corpo, nel cuoio capelluto, sulle mani e sul viso. La patogenesi è dovuta a fattori genetici, immunologici e ambientali, a risposte fuori norma e a un'eccessiva proliferazione dei cheratinociti (Figura 5). Il network immunologico centrale risiede nell'asse citochinico IL-23 / Th17 / IL-17. Le cellule dendritiche attivate secernono IL-23, la quale stimola la proliferazione e la sopravvivenza dei linfociti T helper 17 (Th17) e delle cellule T $\gamma\delta$. Tali popolazioni producono elevate quantità di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-17A, IL-17F e IL-22, che agiscono direttamente sui cheratinociti inducendone un'iperproliferazione patologica e il rilascio di chemochine che reclutano neutrofili a livello dello strato corneo. La forma clinica prevalente è la Psoriasis Vulgaris (psoriasi a placche), caratterizzata da placche eritemato-desquamative ben delimitate, ricoperte da squame argentee e micacee, localizzate tipicamente nelle superfici estensorie degli arti (gomiti, ginocchia), regione lombo-sacrale e cuoio capelluto (13,14).

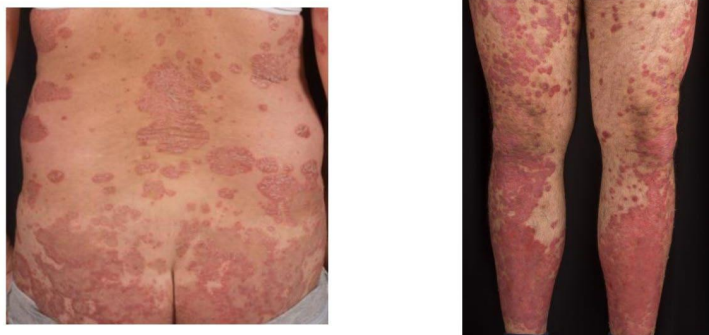


Figura 5. Presentazione clinica psoriasi (14).

4.2 Trattamento topico e sistemico

L'obiettivo principale è ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita e prevenire la progressione della malattia. Ci concentreremo su terapie topiche per la psoriasi lieve in quanto trattamenti mirati, mentre in casi in cui le placche tendono ad espandersi e l'approccio topico non dovesse essere sufficiente, si opterà per una terapia sistemica tra cui: Fototerapia, farmaci sistemici e agenti biologici (che colpiscono specifiche vie immunitarie). L'approccio migliore è di gran lunga quella personalizzata a seconda dell'aderenza del paziente. Il trattamento verrà gestito in base al grado della malattia (Tabella 8) (13).

Tabella 8. Classificazione trattamenti in base alla gravità (13).

Grado Di Psoriasi	Strategia Terapeutica Primaria	Tipologia Di Farmaci
Psoriasi Lieve	Terapia Topica (Mirata E Localizzata)	Corticosteroidi Topici, Analoghi Della Vitamina D3, Inibitori Della Calcineurina (Zone Sensibili Viso/Pieghe), Off Label, Cheratolitici (Acido Salicilico).
Psoriasi Moderata-Grave	Approccio Sistemico (Coinvolge Ampie Aree Corporee)	Agenti Biologici, Farmaci Orali, Fototerapia (UV Mirata).
Supporto	Base Complementare	Emollienti E Idratanti Per Ripristinare La Barriera E Migliorare La Compliance.

4.3 Terapia topica personalizzata nella psoriasi

L'approccio topico per le preparazioni galeniche in caso di psoriasi lieve-moderata è la combinazione di sostanze antinfiammatorie, desquamazione e riepitelizzazione tra cui corticosteroidi come betametasone propionato in combinazione con agenti cheratolitici tra cui acido salicilico o analoghi Vitamina D3 (calcipotriolo o calcipotriene) e Tazarotene (derivati della vitamina A) per placche psoriasiche. Il prodotto per eccellenza si usa l'Antralina (Ditranolo o cignolica) raccomandando la Short Contact Antralina Therapy (applicazione ad alta concentrazione, $\geq 1\%$, per 20-30 minuti oppure L' Unguento Ditranolo 1.15%, soluzione di catrame di carbone 5.3%, acido salicilico 1.15% in base di vasellina come emolliente. Il Catrame Minerale (Coal Tar) è frequentemente utilizzato come parte di regimi terapeutici ambulatoriali o di medicazioni quotidiane. Il suo utilizzo

in combinazione con i raggi UVB sopprime la sintesi del DNA, riducendo di conseguenza l'iperproliferazione dei cheratinociti. Ha un'efficacia nella psoriasi a placche cronica, nella psoriasi palmo plantare e nella psoriasi del cuoio capelluto. La maggior parte delle placche croniche migliora dopo un mese di trattamento. Il Tazarotene, un derivato della vitamina A, è il primo retinoide sviluppato sinteticamente indicato per il trattamento topico della psoriasi. È disponibile come gel o crema alla concentrazione dello 0,1% o 0,05%. È indicato per la psoriasi a placche stabile, solitamente in combinazione con TCS e calipotrene. È stato dimostrato essere un'efficace terapia di mantenimento. Il Tazarotene sotto occlusione è efficace anche nel trattamento della psoriasi ungueale. Si lega selettivamente ai recettori dell'acido retinoico sulla membrana cellulare dei cheratinociti e viene poi trasportato al nucleo dando una ridotta iperproliferazione epidermica, normalizzando la differenziazione dei cheratinociti e diminuendo l'infiammazione. Analoghi della Vitamina D legano il recettore intracellulare della vitamina D regolando la proliferazione epidermica e l'infiammazione. I più troviamo il Calipotrene e Calcipotriolo. Il Calcitriolo è Disponibile come unguento. Induce una remissione più lunga rispetto a trattamenti singoli. L'acido salicilico può essere usato su placche spesse e squamose e secondo studi con corticosteroidi la combinazione con Mometasone furoato (0,1%) e acido salicilico (5%) era più efficace della monoterapia con solo Mometasone. L'acido salicilico blocca la luce UV e quindi dovrebbe essere applicato dopo la fototerapia. Può essere applicato su palmi delle mani, piante dei piedi e cuoio capelluto. L'aggiunta di acido salicilico alle formulazioni di Ditranelo (Antralina), ne migliora l'efficacia grazie alle proprietà antiossidanti dell'acido salicilico.: Può essere applicato come pasta o in creme, unguenti e lozioni a concentrazioni del 2%–6%. Esiste una vasta gamma di veicoli utilizzati per le formulazioni galeniche (creme, gel, soluzioni, schiume, spray, shampoo e lozioni). Il cuoio capelluto richiede gel, soluzioni o schiume (meno untuosi di unguenti e creme). Altrove, i pazienti possono preferire preparati meno grassi (creme) durante il giorno e unguenti (più efficaci ma meno gradevoli esteticamente) la notte. Gli emollienti e idratanti costituiscono la base

della terapia come coadiuvanti e supporto nella terapia contribuendo nel rendere la pelle sana. Hanno effetti antinfiammatori e migliorano la barriera, riducendo prurito e desquamazione ma soprattutto L'idratazione dello strato corneo facilitando la veicolazione dei corticosteroidi topici (TCS) nella psoriasi cronica a placche. Tra Gli emollienti comuni sono vaselina, paraffina liquida e oli minerali in A/O ma possono causare alcuni effetti collaterali come dermatite irritativa, dermatite allergica da contatto, allergia alle fragranze, bruciore, acne cosmetica e disturbi della pigmentazione (Tabella 9) (13).

Tabella 9. Sostanze utilizzate e meccanismo d'azione topico (13).

Categoria	Sostanze	Meccanismo d'Azione Semplificato	Galenica
TCS	Betametasone, Mometasone	Antinfiammatorio: riducono la produzione di citochine e il reclutamento di cellule immunitarie.	Da usare con cautela per evitare atrofia cutanea (effetto "rimbalzo").
Cheratolitici	Acido Salicilico (5-20%),	Rottura desmosomi interconneocitari, eliminando le squame e riducendo lo spessore ipercheratosica.	L'acido salicilico facilita la penetrazione di altri farmaci (es. steroidi).
Analoghi Vitamina D3	Calcipotriolo, Calcitriolo	Antiproliferativo: rallentano la crescita eccessiva dei cheratinociti.	Spesso associati ai corticosteroidi per un effetto sinergico.
Agenti Riducenti e citostatici tradizionali	Antralina (Ditranolo), Catrame Minerale	Citostatico: inibiscono la replicazione del DNA nelle cellule epidermiche.	L'Antralina richiede la "Short Contact Therapy" per evitare irritazioni.
Retinoidi Topici	Tazarotene	Differenziante: normalizzano il ciclo di vita delle cellule della pelle.	Meccanismo mediato dai recettori nucleari dell'acido retinoico.
Inibitori Calcineurina	Tacrolimus, Pimecrolimus	Immunomodulatore: bloccano l'attivazione dei linfociti T senza causare atrofia.	Ideali per zone sensibili (viso, pieghe cutanee) come alternativa agli steroidi.
Emollienti e Barriera	Vaselina, Paraffina, Ceramidi	Occlusivo/Ripristinante: riducono la perdita d'acqua (TEWL) e riparano la barriera.	Fondamentali per ridurre il prurito e la desquamazione cronica.
Umettanti	Glicerolo, Urea (10%- 30%) (basse conc.)	Idratante: attirano e trattengono l'acqua negli strati superficiali della pelle.	Migliorano l'elasticità della placca psoriasica.

5. Dermatite atopica (Eczema)

5.1 Disfunzione della barriera cutanea, immunità e disbiosi

La dermatite atopica (nota anche come eczema atopico) è vista come un'inflammatione cronica recidivante della pelle, caratterizzata da prurito intenso, eruzioni cutanee e frequenti infezioni batteriche secondarie (principalmente da *Staphylococcus aureus*) indotte dal grattamento delle lesioni eczematoze. Colpisce fino al 20% dei bambini e il 3% degli adulti. Ha una patogenesi complessa che include difetti genetici e fattori ambientali (inclusi detergenti, durezza e pH dell'acqua, prodotti per la cura personale, inquinanti atmosferici legati al traffico e altri) causando un'alterazione della barriera epiteliale e predispone alla sensibilizzazione verso numerosi allergeni, tra cui acari della polvere domestica, pollini e allergeni alimentari, cause immediate delle riacutizzazioni della dermatite atopica. La polarizzazione del T2 attiva il sistema immunitario portando a un'irritazione e danno dello strato corneo. È stato ipotizzato anche un ruolo importante di leucociti, cellule natural killer e piastrine nella patogenesi della malattia (figura 6) (19). Il difetto strutturale primario è spinto da mutazioni con perdita di funzione nel gene della Filaggrina (FLG), proteina fondamentale per l'aggregazione dei filamenti di cheratina nei Corneociti e per la produzione del Fattore di Idratazione Naturale (NMF) (15). La carenza di Filaggrina e l'alterata sintesi delle ceramidi determinano una severa rottura della barriera lipidica, con un grande incremento della TEWL e penetrazione profonda di allergeni ambientali. L'ingresso degli allergeni stimola la produzione epidermica di TSLP e IL-33, attivando le cellule dendritiche che guidano l'espansione dei linfociti Th2 con rilascio di IL-4, IL-13 e IL-31 (quest'ultima responsabile del prurito ostinato). In concomitanza con l'alcalinizzazione del pH cutaneo abbassa la produzione di peptidi antimicrobici endogeni, favorendo la colonizzazione massiva da parte di *Staphylococcus aureus* (presente in oltre il 90% delle lesioni atopiche), i cui superantigeni e tossine scatenano un'ulteriore acutizzazione flogistica (15,16).



Figura 6. dermatite atopica (20).

5.2 Terapia topica ed emollienti fisiologici

La terapia prevede un trattamento topico, nei casi più gravi si opterà per la sistemica. La gestione formulativa della dermatite atopica richiede un approccio a due livelli: la soppressione della fase infiammatoria acuta e il continuo ripristino della barriera lipidica durante le fasi di remissione (15). Oltre ai corticosteroidi utilizzati a seconda della gravità della patologia e della zona anatomica colpita, uno dei miglior approcci è la miscela lipidica fisiologica. L'allestimento galenico consente di creare miscele fisiologiche con rapporto equimolare tra ceramide, colesterolo e acidi grassi liberi rispettivamente 3:1:1, con concentrazioni per ciascuno dell'1–2% o superiori contribuendo al reintegro dei lipidi necessari per la riepitelizzazione. L'integrazione di potenti agenti antiossidanti privi di potenziale irritante quali il furfuril palmitato, il tocoferolo (Vitamina E) e il dimeticone permettendo di neutralizzare le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di creare un film protettivo non occlusivo che riduce il prurito in aree delicate (volto) in modo sovrapponibile a uno steroide a bassa potenza (15). Gli idratanti invece furono più da supporto sullo strato corneo tra cui includono fattori naturali di idratazione come: Urea, lattato, sodio PCA e ialuronica oltre all'aggiunta di lenitivi

antinfiammatori utilizzati per il prurito persistente come acido glicirretico e palmitoiletanolamide (PEA) (16). La cura della pelle sussegue con detergenti ipoallergenici, leggermente acidi e tensioattivi delicati (in forma liquida come gel o schiuma come Synedet) durante il lavaggio per rimuovere irritanti, allergeni e patogeni (batteri/virus). È appropriato lavarsi una volta al giorno o a giorni alterni con questi trattamenti senza sovraccaricare.

5.3 Scelta del veicolo e ripristino della barriera cutanea nella dermatite atopica

Gli unguenti hanno il più alto rapporto di lipidi, seguiti dalle creme e poi dalle lozioni; questo ci fa intuire che la scelta del veicolo ricade su un'integrazione maggiore di lipidi. In genere, gli emollienti dovrebbero essere applicati una o due volte al giorno (15). Secondo studi scientifici si è dimostrato importanza dei PED, (dispositivo medico emolliente) in quanto con l'aggiunta di antiossidanti, agenti riparatori, e sostanze occlusive ricombinate potessero contribuire a una valida alternativa ai corticosteroidi grazie alle loro capacità lenitive antiossidanti vs il prurito, desquamazione ed eritema. È importante la scelta del veicolo nelle formulazioni topiche DA in quanto sono la fonte principale per l'allestimento finale. Ogni veicolo ha un particolare effetto sulla pelle danneggiata: le sostanze con contenuto prevalentemente idrico esercitano ad un'azione rinfrescante e contrastano l'essudazione nelle forme acute, mentre le basi idrofobiche hanno un effetto occlusivo ed influenzano la funzione di barriera nelle forme moderate-gravi. Il tipo di base è usato a seconda della severità della patologia. Nella dermatite atopica: Nelle fasi acute della patologia è indicata l'applicazione di bendaggi umidi o l'uso di lozioni, emulsioni O/W o creme ad elevato contenuto di acqua; 2. nelle forme subacute andrebbero invece privilegiate le emulsioni W/O; 3. nelle forme croniche con ipercheratosi è ideale l'uso di creme idrofobe o unguenti a base di idrocarburi (vaselina, paraffina ecc.). Per il trattamento di aree molto estese sono particolarmente indicate formulazioni con alto contenuto in acqua, come le emulsioni o le lozioni; al contrario, per la cura di pelli più secche

sono preferibili formulazioni a contenuto idrico minore come creme ed unguenti (Tabella 10) (17).

Tabella 10. Sostanze/farmaci applicati nella DA (15,16).

Categoria funzionale	Sostanza/farmaco	Ruolo nella da
Corticosteroidi topici	Mometasone, clobetasolo, idrocortisone, betametasone	Pongono un freno nella cascata infiammatoria che impedisce la sintesi dei lipidi di barriera. Utilizzati a seconda della potenza dell'infiammazione e della zona colpita
Inibitori calcineurina topica	Tacrolimus, pimecrolimus	Usati come prima linea insieme agli steroidi, immunomodulatori dell'infiammazione. Non causano atrofia cutanea
Emollienti riparatori (ped)	Ceramidi, colesterolo, acidi grassi liberi	Ripristino sintesi lipidi e proliferazione dello strato corneo
Umettanti (idratanti)	Urea, acido lattico, pantenolo, glicerina, acido ialuronico, glicole propilenico	Idratazione strato corneo e stimolazione nella riepitelizzazione
Sostanze ausiliari. Occlusivi	Vasellina, paraffina, cera	Impediscono l'evaporazione dell'acqua creando un film protettivo per la penetrazione nelle fasi croniche (pelle molto ispessita e squamata)
Antibiotici/antisettici	Gentamicina, mupirocina, acido fusidico, clorexidina	Utilizzati in casi secondari se ci sono infezioni da s. Aureus.
Detergenti con tensioattivi leggeri	Synedet	Rimozione delle sostanze irritanti, allergeni e patogeni. Uso regolare nei lavaggi
Antiossidanti	Tocoferolo, Dimeticone,	Riduzione Dello Stress Ossidativo Delle Cellule. Associazione Con Corticosteroidi E Inibitori Calcineurina
Lenitivi (anti-prurito e antinfiammatori)	Pea, acido glicirretico	Controllo nella neuroinfiammazione e riduzione prurito. Accompagnamento con post corticosteroidi e inibitori calcineurina

6. Dermatite da contatto irritativa e allergica

6.1. Differenze eziopatogenetiche

La dermatite da contatto (DC) è una malattia infiammatoria della pelle causata da sostanze chimiche o ioni metallici che esercitano effetti irritanti, oppure da piccole sostanze chimiche reattive (allergeni da contatto) che modificano le proteine e inducono risposte immunitarie (prevalentemente mediate dai linfociti T). Può manifestarsi come DC irritante e DC allergica, entrambe riscontrabili in forme acute o croniche. La DC irritante è una risposta cutanea non specifica a un danno chimico diretto della cute con conseguente rilascio di mediatori infiammatori. Non richiede una precedente esposizione (sensibilizzazione) e colpisce la maggior parte degli individui esposti a sostanze aggressive. Si verifica dopo l'esposizione a una sostanza; anche in piccole concentrazioni, gli effetti possono accumularsi a causa di influenze ripetute, portando a danni cronici. Le sostanze scatenanti includono: agenti chimici (soluzioni alcaline e acide, solventi organici, tensioattivi), agenti fisici (radiazioni UV, raggi X, calore, freddo e fattori meccanici), piante e alimenti (asparagi, senape, succhi di frutta, agave, anemoni), fattori ambientali (polveri irritanti o fumi aerodispersi) che possono danneggiare la pelle scoperta (specialmente il viso), causando edema e vescicole. La DC Allergica è una reazione di ipersensibilità ritardata (tipo IV) agli allergeni (apteni), che include risposte immunitarie dovute all'interazione tra cellule T e citochine. Le lesioni cutanee possono derivare dal contatto con vari irritanti o allergeni, o essere dovute ad altri fattori (es. radiazioni UV, microbi), fattori intrinseci (es. risposte autoimmuni) o una loro combinazione (Figura 7).



(A)



(B)

Figura 7. Manifestazioni cliniche della dermatite contatto acuta: (A) dermatite irritativa e (B) dermatite allergica (21).

6.2 Diagnosi, manifestazioni cliniche e patch test

Il confronto delle due tipologie si concentra sulla sensibilizzazione di un allergene, mediata dalle cellule T attraverso due fasi: fase di sensibilizzazione (afferente) e fase di scatenamento (efferente). Il patch test è il principale indicatore diagnostico per differenziarle. La Fase di sensibilizzazione si concentra sul primo contatto con gli apteni che stimolano i cheratinociti a esprimere molecole di adesione e citochine proinfiammatorie. Risposta immunitaria (fase di scatenamento): I cheratinociti attivano le cellule endoteliali vascolari dermiche, permettendo una sovrastimolazione delle cellule T sensibilizzate, mastociti e basofili nell'area interessata. Se porta a questo effetto significa che c'è una reazione immunitaria e non un semplice danno da contatto chimico come nella dermatite irritativa (21). La DC in generale condivide percorsi infiammatori comuni con la dermatite atopica (DA) e la psoriasi, sebbene ci siano delle differenze. Ciò non toglie che alla galenica fornisce un trattamento molto simile in quanto entrambe causano una rottura dell'epidermica e alcune vie infiammatorie attivate che permettono di distinguerle optando a marcatori di sangue più mirati per la differenziazione. La diagnosi si concentra sull'esame istologico valutando i parametri principali della pelle a seconda della dermatite e per optare successivamente a un approccio galenico (21) (Tabella 11).

Tabella 11. Analisi clinica ed eziologica DIC e DAC (21,22).

Caratteristica Clinica / Patogenetica	Dermatite Irritativa da Contatto (DIC)	Dermatite Allergica da Contatto (DAC)
Fase di Sensibilizzazione	Assente; la reazione si manifesta al primo contatto con l'agente a concentrazioni idonee.	Obbligatoria; richiede un primo contatto (fase afferente) e una successiva riesposizione (fase efferente).
Sintomatologia Prevalente	Prevale la sensazione di bruciore, dolore e tensione cutanea rispetto al prurito	Prurito intenso e ostinato, spesso accompagnato da eritema ed edema.
Localizzazione e Limiti	Strettamente circoscritta all'area esatta di applicazione o contatto con l'irritante.	Tende a superare i confini dell'area di contatto e può diffondersi a distanza
Eziologia Comune	Solventi, acidi, alcali, detergenti aggressivi, microtraumi o umidità prolungata.	Apteni specifici: Nichel, profumi, conservanti.

6.3 Rimozione degli agenti responsabili, protezione e controllo dei sintomi

La terapia da contatto, similmente alla DA, punta sulla riepitelizzazione, sintesi di lipidi, riduzione dell'inflammatione e ripristino della barriera lipidica. In entrambe le forme scegliamo impacchi freschi a base di soluzione di Borrow, (acido borico o di alluminio acetato) rivista nella farmacopea, lozioni alla calamina o bagni con farina d'avena colloidale che leniscono e astringono le lesioni acute ed essudanti. Per la Dic, la soluzione ricade sulla formazione di uno strato protettivo utilizzando veicoli occlusivi come unguenti o paste (vasellina, paraffina e cera) in grado di trattenere l'acqua nella fase essudativa (acuta) in quanto si espone in superficie. La farmacopea consiglia la pasta all'ossido di zinco con acido salicilico per ridurre lo stress metabolico della pelle detta Pasta Di Lassar e riparazione tramite creme A/O con aggiunta delle tre miscele di acidi grassi, colesterolo e ceramidi (emollienti riparatori). Spesso anche associazioni di urea a basse concentrazioni (5-10%) favoriscono un'ottima idratazione allo strato, a queste combinazioni l'aggiunta di antinfiammatori per ridurre il prurito o il bruciore come idrocortisone a basso titolo può essere adatta ma non sempre sono necessari. Nella DAC puntiamo sulla penetrazione e solubilizzazione dei principi attivi a base di antinfiammatorio

topico come idrocortisone acetato e triamcinolone acetone idrosolubili con veicolazione di idrogel (veicoli penetranti) e umettanti in grado di legare l'acqua e mantenere la pelle ricca d'acqua e non unta. Per la subacuta e cronica visto che la lesione è più grave, Le creme o unguenti (Cold Cream) nella farmacopea in O/A fanno al caso nostro per una fase secca e squamosa oppure unguenti anidri (privi di acqua) permettono una maggiore penetrazione nelle fasi croniche a base di miscele di ceramidi, colesterolo e acidi grassi e sostanze occlusive come cere, vasellina (18). Per le aree estese, il rimedio topico non funziona quindi si utilizzano corticosteroidi media alta potenza per una Terapia Steroidea Sistemica a base di Prednisone, poi ridurre la dose del 50% per ridurre l'effetto rebound (Tabella 12) (22).

Tabella 12. Caratteristiche cliniche e principali strategie di trattamento della DIC E DAC (18,21,22).

Patologia	Analisi istologica	Trattamento
Dic	Possibile necrosi (morte cellulare) e danno superficiale, presenza di neutrofili (cellule del danno acuto). Vasi sanguigni gonfi ed edema moderato.	Riparazione e protezione: paste allo zinco, unguenti grassi, creme barriera h20 in olio con preparati occlusivi per isolare la pelle. Sistemici raramente necessario. Terapia corticosteroidi non sempre necessaria
Dac	Spongiosi marcata (edema) e tante piccole vescicole, presenza di linfociti (cellule della memoria immunitaria), edema molto intenso e diffuso.	Infiammazione: corticosteroidi (clobetasolo, idrocortisone). Crema o gel olio in acqua ipoallergenici sistemico, prednisone (cortisone) orale se estesa (>20%).

7. Preparazioni galeniche dermatologiche

7.1 Classificazione e destinazione d'uso dei prodotti applicati sulla cute

La classificazione dei prodotti destinati all'applicazione topica rappresenta uno degli aspetti più complessi e meno uniformi del panorama normativo internazionale. Nei principali mercati globali tra cui Unione Europea (UE), Stati Uniti d'America (USA), Canada, Giappone, Repubblica Popolare Cinese e Brasile si condividono i principi generali di tutela della salute pubblica, ma la parte legislativa di una stessa formulazione può variare radicalmente da un mercato all'altro, condizionando i requisiti di immissione in commercio, i claim ammissibili e il livello di prova richiesto. Uno dei principi fondamentali è quello di non creare confusione alla popolazione tra prodotti che non presentano effetti curativi e quali invece usati come adiuvanti.

Iniziamo col differenziare il cosmetico dal farmaco. Il prodotto cosmetico secondo il Regolamento (CE) n. 1223/2009 viene definito come qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere posta in contatto con le superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero, unghie, labbra, organi genitali esterni) o con i denti e le mucose della cavità buccale, allo scopo esclusivo o prevalente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei. A differenza dei farmaci, la maggior parte dei mercati non richiede un'autorizzazione preventiva (pre-market approval) formale da parte di un'agenzia del farmaco per immettere sul mercato prodotti cosmetici. Nell'Unione Europea, la responsabilità della sicurezza ricade sul Responsible Person (RP), il quale deve garantire che il prodotto sia sottoposto a una rigorosa valutazione della sicurezza documentata nel Cosmetic Product Safety Report (CPSR), parte integrante del Product Information File (PIF), a opera di un Safety Assessor qualificato in farmacia, tossicologia o medicina. I cosmeceutici o i prodotti definiti "Intermedi", "Quasi-Drugs" e "Special Cosmetics" sono identificati come i cosiddetti borderline products (prodotti di confine) che si

collocano a metà strada tra il semplice cosmetico e i prodotti con azione farmacologica. In alcuni paesi sono state istituite categorie regolatorie specifiche per disciplinare questa fascia di prodotti: in Giappone, il quadro normativo prevede la categoria dei Quasi-Drugs, che include prodotti con azioni specifiche (quali la prevenzione di eruzioni cutanee, trattamenti per la forfora, deodoranti o cosmetici medicati anti-acne e anti-caduta). In Cina, i cosmetici vengono suddivisi in generali e special cosmetics (che comprendono tinte per capelli, prodotti per permanente, agenti sbiancanti/rimozione di iperpigmentazioni, protezioni solari, anticaduta e i "cosmetici con nuovi claim di efficacia"). Questi ultimi richiedono una registrazione e un'approvazione preventiva da parte della National Medical Products Administration (NMPA), oltre a prove scientifiche documentate (claim substantiation). In Brasile, la suddivisione si basa su prodotti di Grade I (proprietà elementari) e Grade II (prodotti con indicazioni specifiche che richiedono prove di sicurezza e/o efficacia, come i solari o i prodotti antirughe).

Il farmaco per applicazione topica invece (medicinale, OTC e Natural Health Products) è destinato alla prevenzione, diagnosi, cura o attenuazione di una patologia, oppure alla modifica strutturale e funzionale dei processi fisiologici dell'organismo. Ricollegandoci al concetto di cosmetico, alcuni prodotti in altri paesi seguono una normativa e una classificazione alquanto differenti. Ad esempio, mentre nell'Unione Europea, in Giappone, in Cina e in Brasile i filtri solari sono classificati come cosmetici, negli Stati Uniti la FDA li inserisce come farmaci Over-The-Counter (OTC), al pari dei dentifrici anti-carie, degli shampoo anti-forfora o delle lozioni anti-acne. Analogamente, in Canada tali prodotti possono essere classificati come Natural Health Products (NHP) o farmaci non soggetti a prescrizione. A differenza del cosmetico, lo sviluppo e la commercializzazione del farmaco topico richiedono rigorosi studi pre-clinici e clinici, prove approfondite di stabilità e tossicologia, nonché l'approvazione formale dell'autorità competente prima della commercializzazione (23).

7.2 Forme farmaceutiche, basi dermatologiche e meccanismo di rilascio

La formulazione galenica magistrale in dermatologia costituisce uno strumento terapeutico d'elezione per attuare una medicina realmente personalizzata. Il compounding galenico si sviluppa su quattro pilastri fondamentali: la personalizzazione del dosaggio del principio attivo, la rimozione o la sostituzione di eccipienti potenzialmente allergizzanti o sensibilizzanti (quali parabeni, lanolina, profumi o glicole propilenico), la sinergia d'azione tra più componenti attivi e la scelta e l'ottimizzazione del veicolo farmaceutico (24). La selezione della forma farmaceutica contribuisce in tutto e per tutto alla cessione, alla penetrazione nello strato corneo e al profilo di tollerabilità cutanea (24). In conformità con le disposizioni e le monografie della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (FUI), le preparazioni per uso cutaneo si classificano nelle seguenti tipologie:

- Sistemi liquidi e preparazioni per impacchi (soluzioni e lozioni): costituiti da uno o più principi attivi dissolti in un veicolo liquido (acquoso, alcolico o idroalcolico) privo di fase dispersa solida o lipofila strutturata. Indicati prevalentemente nelle fasi acute, essudative, flogistiche o pruriginose grazie alla loro azione rinfrescante ed evaporativa, senza determinare alcun effetto occlusivo (18,24).
- Idrogel e sistemi idrofili: sistemi semisolidi in cui la fase liquida viene immobilizzata da un reticolo tridimensionale di agenti gelificanti (derivati della cellulosa, carbomer, alginati). Offrono un elevato potere idratante superficiale, assenza di untuosità, facile estendibilità e un rilascio rapido del principio attivo, risultando particolarmente adatti a zone pilifere, pieghe cutanee o lesioni sub-acute.
- Emulsioni O/W (Olio in Acqua) e W/O (Acqua in Olio): le emulsioni O/W (idrocreme) presentano una fase dispersa lipofila in un ambiente acquoso; possiedono una consistenza leggera, si assorbono rapidamente e consentono una moderata respirazione della cute, risultando indicate per cute normale,

mista o per il trattamento di lesioni sub-acute (18,24). Le emulsioni W/O (lipocrema o unguenti emulsificanti) presentano una fase dispersa acquosa in un ambiente lipofilo; apportano un maggiore quantitativo lipidico, limitano la perdita d'acqua transepidermica (TEWL) creando un effetto occlusivo e favorendo la penetrazione profonda di attivi lipofili, risultando ideali per la cute secca e xerotica, usate in combinazione con antinfiammatori per una maggiore penetrazione e un effetto immediato.

- Unguenti anidri e paste: gli unguenti sono sistemi monofase completamente lipofili (vaselina, paraffine, oli, cere) privi di acqua, che garantiscono la massima occlusione, riducono la TEWL e aiutano nei casi di ipercheratosi ostinate in quanto aiutano il distacco delle squame. Le paste sono sistemi semisolidi caratterizzati da un'elevata percentuale di polveri insolubili finemente disperse (es. ossido di zinco o talco) in una base lipofila o acquosa (come la pasta all'ossido di zinco o la pasta di Lassar), ed esercitano un'azione protettiva, adsorbente e barriera (16–18,24).

La scelta del veicolo segue il principio clinico tradizionale “umido su umido, secco su secco”, integrato dalle evidenze e dalla Vehicle Decision Matrix (24). Lesioni acute ed essudative vengono trattate principalmente con soluzioni acquose, impacchi o gel fluidi per favorire l'asciugatura della lesione, evitando accuratamente veicoli occlusivi che genererebbero macerazione. Lesioni sub-acute richiedono invece l'impiego di idrogel o emulsioni O/W per ripristinare il film idrolipidico senza appesantire la cute o ostacolare gli scambi. Lesioni croniche, lichenificate o ipercheratosiche vengono spesso trattate mediante l'uso di sistemi lipofili, emulsioni W/O, unguenti o paste grasse per ammorbidire lo strato corneo ispessito e favorire la penetrazione degli attivi (24) (Figura 8).

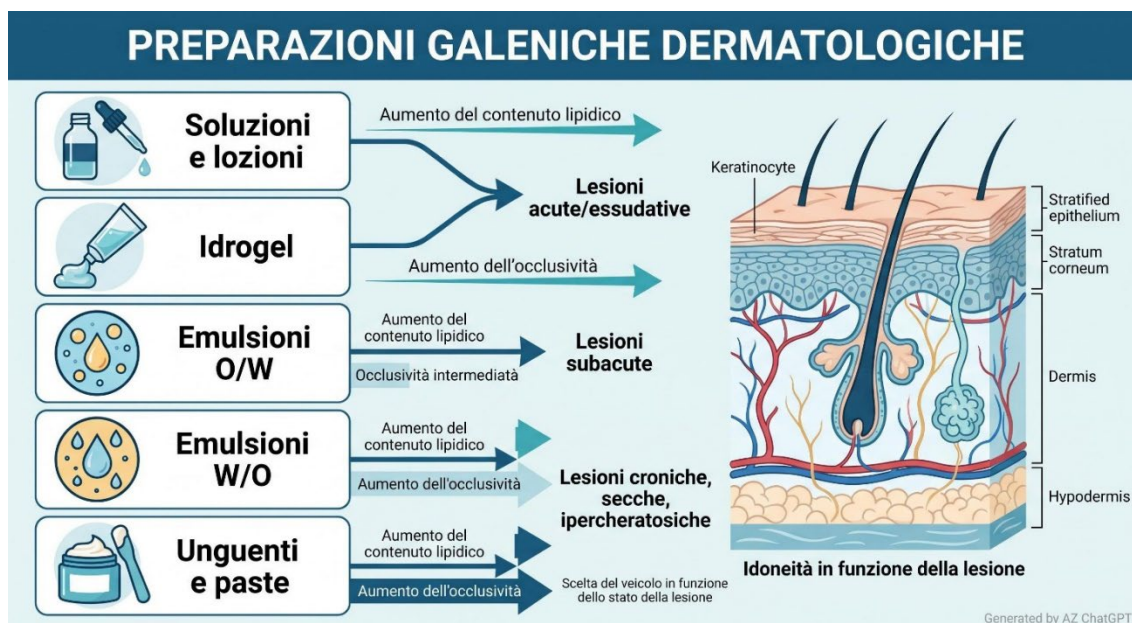


Figura 8. Classificazione delle principali forme farmaceutiche topiche e descrizione degli aspetti chiave che orientano la scelta della formulazione in funzione del tipo di lesione da trattare (immagine elaborata con l'intelligenza artificiale).

7.3 Procedura di preparazione e personalizzazione del medicinale magistrale

Nel contesto della dermatologia moderna, la galenica magistrale costituisce uno strumento d'elezione per attuare una medicina di precisione. L'allestimento personalizzato è la strada più percorribile a seconda della richiesta e della patologia del paziente. Si fonda su quattro pilastri strategici:

- Personalizzazione del dosaggio: essenziale in pediatria o nel trattamento di aree delicate per ottimizzare la concentrazione del principio attivo al sito di somministrazione/applicazione.
- Modifica ed esclusione degli eccipienti: si concentra principalmente sulla sicurezza dei pazienti atopici o eczematosi, poiché permette di rimuovere allergeni e irritanti comuni come parabeni, fragranze, lanolina o glicole propilenico.
- Associazione sinergica: consente di combinare più attivi in un'unica formulazione, riducendo la politerapia topica e migliorando l'aderenza terapeutica (compliance).

- Ottimizzazione del veicolo: Sfrutta le proprietà intrinseche del veicolo (che non agisce da vettore inerte, ma modula l'occlusione, il rilascio e la penetrazione cutanea) per adattarsi alla morfologia della lesione.

L'allestimento delle preparazioni magistrali per uso cutaneo deve essere condotto in stretta osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP), riportate nella Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (FUI). Gli aspetti tecnologici e normativi principali comprendono:

- Controllo chimico-fisico e granulometrico: verifica del pH di stabilità del principio attivo rispetto alla base e controllo della granulometria delle polveri impiegate nelle paste e negli unguenti, al fine di prevenire fenomeni di ruvidità lesivi per l'epidermide (18);
- Gestione degli eccipienti critici: selezione di basi e veicoli a basso profilo allergene per evitare reazioni avverse su cute già compromessa, in linea con gli standard di tollerabilità (18,24).
- Verifica della ricetta e del piano di lavoro: prima di avviare l'allestimento, l'operatore deve verificare la correttezza della formulazione (in termini di dose, compatibilità e stabilità chimico-fisica), l'idoneità dei contenitori e la pulizia delle apparecchiature. Durante il processo, che non deve essere interrotto, l'operatore deve eseguire tutti i calcoli numerici con la massima accuratezza, prestando attenzione alle cifre significative segnando tutti i costi che ci vorranno per produrre la preparazione e poi venduta al cliente in un secondo momento (18).

7.4 Qualità, sicurezza, conservazione e adempimenti professionali

La qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali preparati in farmacia non dipendono unicamente dalla competenza scientifica del farmacista, ma richiedono un'accurata organizzazione e un controllo costante lungo tutte le fasi del processo formulativo. Le procedure e le metodologie per l'allestimento dei preparati magistrali ed officinali sono regolamentate dalle Norme di Buona Preparazione

(NBP) dei medicinali in farmacia e dalle Prescrizioni Generali della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (FUI). Il sistema di gestione della qualità in laboratorio si fonda su tre strumenti fondamentali: responsabilità, pianificazione delle attività e rigorosa documentazione di ogni processo. Il farmacista titolare o direttore riveste la responsabilità generale di assicurare le risorse adeguate, definire gli obiettivi di qualità e validare i processi di allestimento. Sotto il profilo strutturale e operativo, il laboratorio galenico deve rispettare requisiti specifici volti a prevenire qualsiasi rischio di contaminazione crociata o degrado dei prodotti. L'area di lavoro destinata alla preparazione deve essere separata o opportunamente isolata e limitato l'accesso al solo personale autorizzato. Le apparecchiature e gli strumenti di misura devono essere sottoposti a programmi periodici di pulizia, manutenzione e calibrazione. Controllo delle materie prime: la scelta delle materie prime (principi attivi, eccipienti e solventi) deve basarsi sulla "conoscenza della qualità", optando per fornitori qualificati e verificando rigorosamente i certificati di analisi, l'identità, lo stato di conservazione e la data limite di utilizzo. Nel momento in cui il preparato è finito, per quanto riguarda la sicurezza e la stabilità, un aspetto fondamentale da considerare è la definizione della data di scadenza. È importante definire la Beyond-Use Date (BUD): preparazioni acquose o ad alto contenuto di umidità (senza conservanti) presentano una stabilità microbiologica limitata, fissata in via conservativa a un massimo di 14 giorni a temperatura controllata, rendendo indispensabile l'allestimento in piccole quantità. Preparazioni anidre (unguenti, sistemi oleosi o paste protettive) mostrano profili di stabilità notevolmente superiori, che possono estendersi dai 30 ai 90 giorni (e fino a 180 giorni per specifiche basi anidre). Gestione di molecole instabili o fotosensibili: principi attivi particolarmente sensibili alla luce e all'ossidazione richiedono l'impiego di contenitori opachi dove le radiazioni UV non possono degradare il preparato e rigorose cautele durante il compounding per prevenirne la degradazione. Infine, il controllo di qualità sul prodotto finito che comprende la verifica dell'aspetto, dell'assenza di particelle estranee nelle soluzioni, della ridispersibilità nelle sospensioni/emulsioni e la corretta

compilazione dell'etichetta costituisce l'ultimo tassello a tutela della salute del paziente. L'etichettatura deve riportare in modo chiaro e indelebile tutti i dati identificativi della farmacia, del medico prescrittore, del paziente (se indicato), la composizione quali-quantitativa completa dei principi attivi e qualitativa degli eccipienti, nonché le dettagliate istruzioni per la conservazione e l'uso sicuro del medicinale e il prezzo. Tutte queste procedure, regolamenti e i costi di lavorazione, comprese le materie prime dovranno essere compilate sul foglio di lavoro fatto dal personale competente riportando il prezzo di vendita finale secondo i costi di lavoro (18,24).

8. Prevenzione, innovazione e prospettive per il futuro

8.1 Educazione alla fotoprotezione e individuazione tempestiva delle lesioni sospette

Nei capitoli precedenti abbiamo definito il melanoma cutaneo come una neoplasia maligna dei melanociti la cui prognosi dipende in larga misura dallo stadio della malattia al momento della diagnosi. Ma l'aspetto più cruciale sta nella prevenzione che, secondo un approccio integrato, comprende sia la prevenzione primaria, finalizzata a ridurre l'esposizione ai principali fattori di rischio, sia la prevenzione secondaria, che contribuisce all'identificazione precoce delle lesioni sospette. Le campagne di sensibilizzazione costituiscono uno strumento essenziale per diffondere conoscenze corrette sul melanoma, promuovere comportamenti protettivi e favorire il ricorso tempestivo al dermatologo. Uno degli obiettivi principali delle campagne informative consiste nel superare l'idea secondo cui la fotoprotezione sarebbe necessaria esclusivamente per le persone con pelle molto chiara. Sebbene la melanina conferisca ai fototipi scuri una maggiore protezione naturale nei confronti degli UVB e riduca la probabilità di eritema e scottatura, essa non elimina completamente il danno biologico provocato dalle radiazioni ultraviolette. Anche le pelli più pigmentate possono infatti subire danni al DNA, foto-invecchiamento e alterazioni della pigmentazione. Inoltre, nelle persone con fototipi intermedi e scuri, la luce visibile può favorire o aggravare condizioni quali melasma e iperpigmentazione post-infiammatoria (25,26). La comunicazione sanitaria dovrebbe quindi presentare la fotoprotezione non soltanto come uno strumento per evitare la scottatura, ma come un comportamento preventivo continuativo volto a ridurre il danno cumulativo indotto dalle radiazioni. Gli UVB, caratterizzati da una maggiore energia, sono coinvolti nell'eritema, nel danno diretto al DNA e nella carcinogenesi cutanea. Gli UVA, e in particolare gli UVA1, penetrano più profondamente nella cute e contribuiscono allo stress ossidativo, al foto-invecchiamento, alle alterazioni della pigmentazione e al danno cellulare. La luce visibile, soprattutto la luce blu-violetta, svolge inoltre un ruolo rilevante

nell'induzione dell'iperpigmentazione nei fototipi più scuri. Le campagne di sensibilizzazione dovrebbero promuovere un modello di fotoprotezione multifattoriale, nel quale la crema solare sarà uno dei pilastri principali. Le raccomandazioni comprendono: la ricerca dell'ombra nelle ore di maggiore irradiazione, l'utilizzo di indumenti coprenti e preferibilmente certificati con fattore UPF, l'impiego di cappelli a tesa larga e di occhiali da sole con adeguata protezione dai raggi ultravioletti. Il prodotto solare dovrebbe essere applicato sulle aree cutanee esposte in quantità sufficiente, prima dell'esposizione, e riapplicato dopo il bagno, la sudorazione o l'attività fisica. La protezione deve essere scelta in funzione del fototipo, della stagione, della durata dell'esposizione e della presenza di eventuali patologie dermatologiche (25,27). Per la popolazione generale è opportuno promuovere l'utilizzo di un prodotto ad ampio spettro, con elevata protezione contro le radiazioni UVB e UVA. Nei soggetti con fototipo chiaro, storia di scottature, numerosi nevi, precedenti di cheratosi o tumori cutanei, è particolarmente importante utilizzare formulazioni con SPF elevato e protezione UVA ben bilanciata. Nei fototipi intermedi e scuri, oltre alla protezione UVA e UVB, dovrebbe essere considerata la protezione dalla luce visibile. A questo scopo possono essere utili fotoprotettori colorati contenenti pigmenti, in particolare ossidi di ferro, che contribuiscono ad attenuare la penetrazione della componente visibile della radiazione, responsabile dell'iperpigmentazione (25). La corretta applicazione del prodotto è un elemento centrale delle campagne educative, poiché l'efficacia dichiarata in etichetta si riferisce a condizioni standardizzate di applicazione, generalmente pari a 2 mg/cm². Per facilitare l'adesione alle raccomandazioni è possibile utilizzare indicazioni semplici, come la "teaspoon rule", secondo la quale una quantità indicativamente equivalente a un cucchiaino può essere utilizzata per coprire il volto; per l'intero corpo di un adulto sono necessarie quantità molto maggiori, distribuite su tutte le aree esposte (25,27). Un ulteriore elemento da integrare nelle campagne riguarda la prevenzione delle scottature durante l'infanzia e l'adolescenza. L'esposizione intensa e intermittente agli UV in età precoce, soprattutto quando provoca ustioni solari, rappresenta un

fattore di rischio rilevante per lo sviluppo del melanoma negli anni successivi. Per questo motivo, i programmi educativi dovrebbero coinvolgere non soltanto gli adulti, ma anche famiglie, scuole, centri sportivi, associazioni giovanili e organizzatori di attività all'aperto. Le informazioni dovrebbero essere adattate all'età, utilizzando messaggi semplici, immagini, attività interattive e strumenti digitali che favoriscano l'aiuto nell'incentivare a prendersene cura quotidianamente (27). Le campagne devono inoltre contrastare i principali falsi miti sulla fotoprotezione. Tra le convinzioni più diffuse sono che la crema solare sia necessaria soltanto durante le giornate calde e soleggiate, oppure che il suo utilizzo determini inevitabilmente una carenza di vitamina D (25,27). La sensibilizzazione sul melanoma deve essere accompagnata dall'educazione all'autoesame della cute. La popolazione dovrebbe essere informata sull'importanza di osservare periodicamente nevi e lesioni pigmentate come definito nei capitoli precedenti, prestando attenzione alla regola ABCDE vista in precedenza. L'autoesame non sostituisce la visita specialistica, ma può favorire il riconoscimento precoce di alterazioni sospette e ridurre il rischio di ritardi diagnostici. Nel caso delle persone con pelle di colore, le campagne dovrebbero insistere sulla necessità di esaminare anche sedi non abitualmente incluse. Il melanoma può insorgere infatti a livello delle regioni palmo-plantari, delle unghie e delle mucose, aree nelle quali la relazione con l'esposizione solare può essere meno evidente. In questi gruppi il rischio complessivo di melanoma è inferiore rispetto alle popolazioni con pelle chiara, ma la diagnosi può avvenire più tardivamente, con conseguenze negative sulla prognosi (26,27). Le campagne dovrebbero pertanto utilizzare immagini e materiali rappresentativi di diversi fototipi e di differenti manifestazioni cliniche, evitando di associare il melanoma esclusivamente a lesioni presenti sulla pelle chiara. Per essere realmente efficaci, le campagne di prevenzione dovrebbero essere inclusive e facilmente accessibili con lo scopo di informare tutta la popolazione. È necessario utilizzare un linguaggio comprensibile, tradurre i materiali nelle lingue maggiormente parlate dalle comunità coinvolte e diffondere i messaggi attraverso canali diversi:

ambulatori medici, farmacie, scuole, luoghi di lavoro, strutture sportive, social media e mezzi di comunicazione tradizionali. Particolare attenzione dovrebbe essere dedicata ai lavoratori outdoor, agli sportivi, ai bambini, agli adolescenti, ai soggetti immunodepressi e alle persone sottoposte a terapie potenzialmente fotosensibilizzanti. Un indicatore pratico da comunicare alla popolazione è l'indice UV, che permette di stimare l'intensità della radiazione ultravioletta e di modulare le misure protettive. La protezione quotidiana dovrebbe essere adottata quando l'indice UV (o Uv Index, che può assumere valori da 0 a 11) raggiunge o supera il valore di 3 (valore moderato e rischio moderato), indipendentemente dalla temperatura percepita o dalla presenza di nuvole (27). Questo messaggio è importante perché una giornata fresca, ventosa o nuvolosa può comunque essere associata a un'esposizione significativa agli UV.

In conclusione, le campagne di sensibilizzazione sul melanoma e sulla fotoprotezione dovrebbero abbandonare un'impostazione limitata alla semplice raccomandazione di applicare la crema solare. Un programma efficace deve promuovere una protezione quotidiana e personalizzata, combinare barriere fisiche e fotoprotettori, educare all'autoesame della cute e favorire l'accesso tempestivo alla valutazione dermatologica. La comunicazione deve rivolgersi a tutti i fototipi, evidenziando che la pelle scura non è immune dal danno solare e che, nei soggetti più pigmentati, la protezione dalla luce visibile assume un'importanza particolare per la prevenzione delle discromie. L'obiettivo finale è trasformare la fotoprotezione in un comportamento quotidiano nella vita di tutti i giorni per la tutela della propria salute (25–27) (Figura 9).



Figura 9. Prevenzione melanoma (immagine elaborata dall'intelligenza artificiale).

8.2 Contributo delle diverse figure professionali alla tutela della salute cutanea

La prevenzione del melanoma e dei danni cutanei correlati all'esposizione ultravioletta richiede la collaborazione di diverse figure professionali, ciascuna con

competenze specifiche. In questo contesto, il dermatologo svolge prevalentemente un'attività di prevenzione secondaria e diagnosi precoce, mentre il farmacista e il cosmetologo contribuiscono soprattutto alla prevenzione primaria, all'informazione sanitaria e alla promozione di comportamenti corretti nei confronti dell'esposizione solare.

Il dermatologo rappresenta il professionista di riferimento per la valutazione clinica delle lesioni pigmentate e per la diagnosi del melanoma. Attraverso l'esame obiettivo e la dermoscopia, egli può individuare le lesioni sospette, valutare i soggetti maggiormente esposti al rischio e stabilire l'eventuale necessità di un controllo periodico, di un'escissione o di un successivo esame istopatologico. La sorveglianza dermatologica assume particolare importanza nei soggetti con numerosi nevi, nevi atipici, familiarità per melanoma o precedenti personali di malattia. Il dermatologo si occupa inoltre della stadiazione, dell'impostazione terapeutica e del follow-up dei pazienti già trattati con lo scopo di una costante sicurezza e prevenzione ogni anno. La diagnosi precoce e la corretta definizione dello stadio clinico rappresentano infatti elementi fondamentali per la prognosi e per la scelta del trattamento più appropriato (28).

Il farmacista costituisce un fondamento per l'educazione sanitaria e la prevenzione. Egli fornisce informazioni generali sulla corretta fotoprotezione, aiutando a individuare prodotti coerenti con il fototipo, l'età, la sede di applicazione e le caratteristiche della pelle. Può adottare delle misure comportamentali sul tipo di applicazione e sulla terapia continua. Il farmacista può anche favorire l'orientamento del paziente verso il medico quando vengono riferiti cambiamenti recenti di una lesione cutanea o la presenza di fattori di rischio rilevanti. In questo caso stiamo parlando di informazione, counselling e invio al professionista competente, e non come diagnosi del melanoma. In questo modo, la farmacia può contribuire a ridurre il ritardo nell'accesso alla valutazione dermatologica e a promuovere una maggiore consapevolezza sui comportamenti preventivi. La promozione della salute, la prevenzione delle malattie e

l'educazione del paziente rientrano infatti tra le responsabilità della buona pratica farmaceutica (29).

Il cosmetologo contribuisce invece alla prevenzione attraverso la progettazione, la valutazione e l'ottimizzazione dei prodotti destinati alla fotoprotezione e al mantenimento dell'integrità cutanea. Il suo ruolo comprende la selezione degli ingredienti, la valutazione della stabilità della formulazione, la compatibilità con diversi tipi di pelle, la distribuzione omogenea del prodotto sulla superficie cutanea e il miglioramento delle sensazioni all'applicazione del prodotto. Una formulazione facilmente applicabile, ben tollerata e gradevole dal punto di vista cosmetico può favorire l'aderenza del consumatore e quindi la regolarità d'uso in quanto risulta facile da usare. La nota più importante è che il cosmetologo non svolge attività diagnostica e non può attribuire a un prodotto cosmetico proprietà terapeutiche o antitumorali (30).

In prospettiva futura, la collaborazione tra dermatologo, farmacista e cosmetologo potrà rafforzare le strategie di prevenzione attraverso campagne coordinate di educazione sanitaria, una consulenza sempre più personalizzata e lo sviluppo di prodotti fotoprotettivi sicuri, stabili e facilmente accettabili dal consumatore. L'obiettivo comune è creare un collegamento e una sintonia capaci di favorire comportamenti preventivi corretti, migliorare l'aderenza alla fotoprotezione e facilitare l'identificazione tempestiva delle lesioni che necessitano di una valutazione dermatologica (28–30).

8.3 Detersione, igiene e raccomandazioni per la gestione della dermatite atopica

La gestione della pelle, soprattutto della dermatite atopica, in quanto è la patologia più discussa e diffusa tra i pazienti, richiede una corretta igiene cutanea, finalizzata alla rimozione delicata di sudore, impurità, croste e contaminanti microbici, senza compromettere ulteriormente la funzione di barriera dell'epidermide. Avendo parlato nei capitoli recenti dei possibili trattamenti della dermatite atopica, sono state pubblicate delle linee guida da EuroGuiDerm con lo scopo di informare i

pazienti sulla cura continua per la prevenzione. Raccomandano procedure di detersione e di bagno delicate, soprattutto in presenza di cute acutamente infiammata o clinicamente sovrainfetta. È sconsigliato l'impiego di saponi alcalini, poiché possono risultare irritanti e alterare le condizioni fisiologiche della superficie cutanea. Sono invece preferibili detergenti delicati, privi di irritanti potenti o di allergeni rilevanti, con valori di pH compresi indicativamente tra 5 e 6 (31). Il bagno dovrebbe essere effettuato utilizzando acqua moderatamente calda e per un periodo di tempo breve, evitando temperature eccessive e permanenze prolungate, che potrebbero favorire la disidratazione cutanea o ulteriori lesioni. EuroGuiDerm descrive, nel dettaglio, procedure pediatriche basate su un bagno della durata di circa cinque minuti e con acqua a temperatura compresa tra 27 e 30 °C. La detersione deve essere accurata ma non aggressiva, rimuovendo i residui e i contaminanti dalla superficie cutanea. In caso di lesioni crostose o di sospetta sovrainfezione, oltre alla pulizia accurata, l'eventuale ricorso a prodotti antisettici deve essere valutato in relazione al quadro clinico e non deve sostituire il trattamento antinfiammatorio se si sta seguendo una terapia. Dopo il bagno o la doccia, la cute dovrebbe essere asciugata delicatamente, evitando lo sfregamento, e l'emolliente dovrebbe essere applicato immediatamente, quando la pelle è ancora leggermente umida. Questa procedura, definita “soak and seal”, contribuisce a mantenere l'idratazione cutanea e la funzione della barriera epidermica. La scelta del prodotto emolliente deve tenere conto della tollerabilità individuale e del rischio di irritazione o di sensibilizzazione. EuroGuiDerm raccomanda di preferire formulazioni prive di allergeni proteici e di sostanze note che non provochino come conseguenza la dermatite allergica da contatto, come alcuni componenti della lanolina, conservanti e profumi, soprattutto nei bambini più piccoli in quanto più fragili e con un sistema immunitario relativamente immaturo. La tollerabilità degli eccipienti può variare in base all'età: l'urea può risultare irritante nei lattanti, mentre il glicole propilenico può essere scarsamente tollerato nei bambini di età inferiore ai due anni. Anche gli oli puri, come quelli di cocco o di oliva, non sono considerati equivalenti alle emulsioni, poiché possono aumentare la perdita

d'acqua transepidermica; per questo motivo EuroGuiDerm ne sconsiglia l'impiego come sostituti delle formulazioni emollienti (31). È importante distinguere gli emollienti applicati direttamente sulla cute dai prodotti emollienti aggiunti all'acqua del bagno, spesso definiti "bath emollients" o additivi da bagno. È stato svolto uno studio sui bambini di età inferiore ai 12 anni e si è valutata l'aggiunta regolare di emollienti da bagno alla gestione standard dell'eczema come rimedio quotidiano per la stabilità della patologia, già comprendente emollienti da applicare sulla pelle e prodotti emollienti per la detersione. Lo studio randomizzato "BATHE", condotto su 483 bambini per un periodo di 52 settimane, non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nella gravità dell'eczema, nella qualità di vita o nel numero di riacutizzazioni rispetto alla gestione standard senza additivi da bagno. Sulla base di tali risultati, si raccomanda di non offrire costantemente gli emollienti da bagno per la gestione dell'eczema nei bambini sotto i 12 anni, poiché non è stato dimostrato un beneficio aggiuntivo significativo rispetto alle cure standard. Questo studio vuole far comprendere che la presenza o meno di questi prodotti può essere d'aiuto oppure non adatta per la popolazione a seconda del tipo di paziente e di come reagisce a tale prodotto; in questi casi, la decisione dovrebbe essere discussa secondo un consiglio personalizzato e condiviso tra professionista sanitario, paziente e caregiver (32). Le indicazioni relative all'igiene devono quindi essere personalizzate in funzione dell'età, dell'estensione e della fase clinica della dermatite atopica, della tollerabilità individuale dei prodotti e dell'eventuale presenza di sovrainfezione. L'obiettivo non è evitare il bagno, ma adottare modalità di detersione brevi, delicate e non irritanti, evitando saponi alcalini e detergenti aggressivi e favorendo l'applicazione tempestiva degli emollienti. In questo modo è possibile integrare le pratiche igieniche con il trattamento della barriera cutanea, riducendo il rischio di irritazione e mantenendo la continuità della gestione quotidiana della patologia (31,32).

8.4 Biotecnologie e sistemi avanzati di veicolazione in ambito dermatologico

La tecnologia e la sperimentazione si sono spinte per trovare nuove soluzioni puntando sempre sull'efficacia e su un rimedio sempre più mirato e accurato. La dermatologia e la dermocosmesi sono le scienze che ne hanno tratto più vantaggio, svolgendo funzioni aggiuntive capaci non soltanto di proteggere la superficie cutanea, ma anche di sostenere i processi biologici coinvolti nel mantenimento della barriera, nella riparazione del danno e nell'equilibrio del microbiota. In questo campo rientrano le biotecnologie applicate alla fotoprotezione e i sistemi nanostrutturati per il rilascio controllato degli attivi. Una delle principali innovazioni biotecnologiche è rappresentata dall'impiego topico degli enzimi di riparazione del DNA, tra cui fotoliasi, T4 endonucleasi V e 8-ossoguanina glicosilasi. La radiazione ultravioletta può determinare la formazione di dimeri ciclobutanici e di altri fotoprodotto, mentre lo stress ossidativo può provocare alterazioni delle basi azotate, come la formazione di 8-oxoG. Gli enzimi di riparazione sono studiati per intervenire su queste lesioni specifiche, affiancando la protezione tradizionale esercitata dai filtri solari con una forma di fotoprotezione attiva (33). La fotoliasi è in grado di riparare i dimeri di pirimidina attraverso un meccanismo di fotoriattivazione dipendente dalla luce visibile. La T4 endonucleasi V riconosce principalmente i dimeri ciclobutanici e avvia i processi di riparazione per escissione, mentre la 8-ossoguanina glicosilasi contribuisce alla rimozione delle lesioni ossidative della guanina. L'inserimento di questi enzimi in formulazioni topiche è stato analizzato e sfruttato per ridurre il danno molecolare indotto dagli UV e, in alcuni casi, per sostenere la gestione della cheratosi attinica e dei fenomeni di fotoinvecchiamento (33,34). Nonostante il loro potenziale, l'utilizzo degli enzimi presenta ancora alcune perplessità, tra cui la limitata stabilità, la possibile degradazione durante la conservazione e la difficoltà di attraversamento dello strato corneo. Per superare tali ostacoli, la ricerca sta valutando sistemi di incapsulamento, in particolare liposomi e altri nanovettori, in

grado di proteggere le macromolecole e favorirne la deposizione negli strati superficiali della cute. Sono inoltre allo studio sistemi enzimatici ingegnerizzati e piattaforme basate su tecniche di editing genetico, come quelle derivate dalla tecnologia CRISPR. Queste applicazioni rimangono tuttavia sperimentali e richiedono ulteriori verifiche in termini di sicurezza, efficacia e applicabilità clinica e per ora sono state accantonate o in fase di studio approfondito (33).

Un ulteriore settore di ricerca è costituito dai sistemi di rilascio nanostrutturati, sviluppati per migliorare la stabilità, la distribuzione e la permanenza degli attivi sulla pelle. Lo strato corneo rappresenta infatti una barriera efficace nei confronti delle sostanze esogene e limita il passaggio di molecole di grandi dimensioni, idrofile o facilmente degradabili. I nanocarrier possono favorire una maggiore interazione con la superficie cutanea, proteggere il composto incapsulato e consentire un rilascio graduale e localizzato in terapie durature (35). Tra i principali sistemi studiati rientrano liposomi, niosomi, nanoparticelle lipidiche solide, nanostructured lipid carriers, nanoparticelle polimeriche, dendrimeri e idrogel. I liposomi, costituiti da doppi strati fosfolipidici, possono incorporare sostanze idrofile e lipofile e sono molto utili per il trasporto di enzimi, antiossidanti e altri attivi dermatologici. I niosomi hanno una struttura vescicolare simile, ma sono formati da tensioattivi non ionici e possono presentare caratteristiche di stabilità differenti. Le nanoparticelle lipidiche solide e i nanostructured lipid carriers possono inoltre favorire l'idratazione dello strato corneo e la formazione di un film superficiale, migliorando un maggiore deposito dell'attivo nella cute (35,36). L'efficacia del nanovettore dipende dalla composizione, dalla carica superficiale, dal grado di incapsulamento, dalla stabilità e dalle interazioni con lo strato corneo. Uno studio comparativo su liposomi, niosomi e nanoparticelle lipidiche ha evidenziato che tali sistemi possono modificare in modo diverso la penetrazione e la deposizione cutanea di una sostanza idrofila. In particolare, la PEGilazione non ha prodotto lo stesso effetto in tutti i nanocarrier, dimostrando che la progettazione del vettore deve essere adattata alle caratteristiche dell'attivo e all'obiettivo formulativo (36). Le formulazioni più avanzate comprendono lo

sviluppo di nanocarrier smart, capaci di liberare il proprio contenuto in risposta a stimoli specifici, come radiazione UV, variazioni di pH, temperatura o stress ossidativo. Questi sistemi potrebbero permettere il rilascio selettivo di enzimi di riparazione, antiossidanti o altri attivi nelle aree maggiormente esposte o danneggiate, riducendo la degradazione e migliorando l'efficienza della formulazione (33,35).

In conclusione, l'integrazione tra biotecnologie e sistemi di rilascio nanostrutturati potrebbe favorire il passaggio da una dermocosmesi prevalentemente protettiva a un approccio più personalizzato e orientato al sostegno dei processi biologici cutanei. Tuttavia, prima di una più ampia applicazione, sarà necessario verificare la sicurezza dei materiali, la stabilità delle formulazioni, la riproducibilità dei processi produttivi e la reale efficacia clinica. Le tecnologie descritte rappresentano delle prospettive che sulla carta possono risultare efficaci, ma devono essere accompagnate da studi controllati, processi lunghi di sperimentazione e da una comunicazione corretta, in quanto la ricerca non ha ancora trovato delle risposte concrete (33,35,36) (Figura 10).

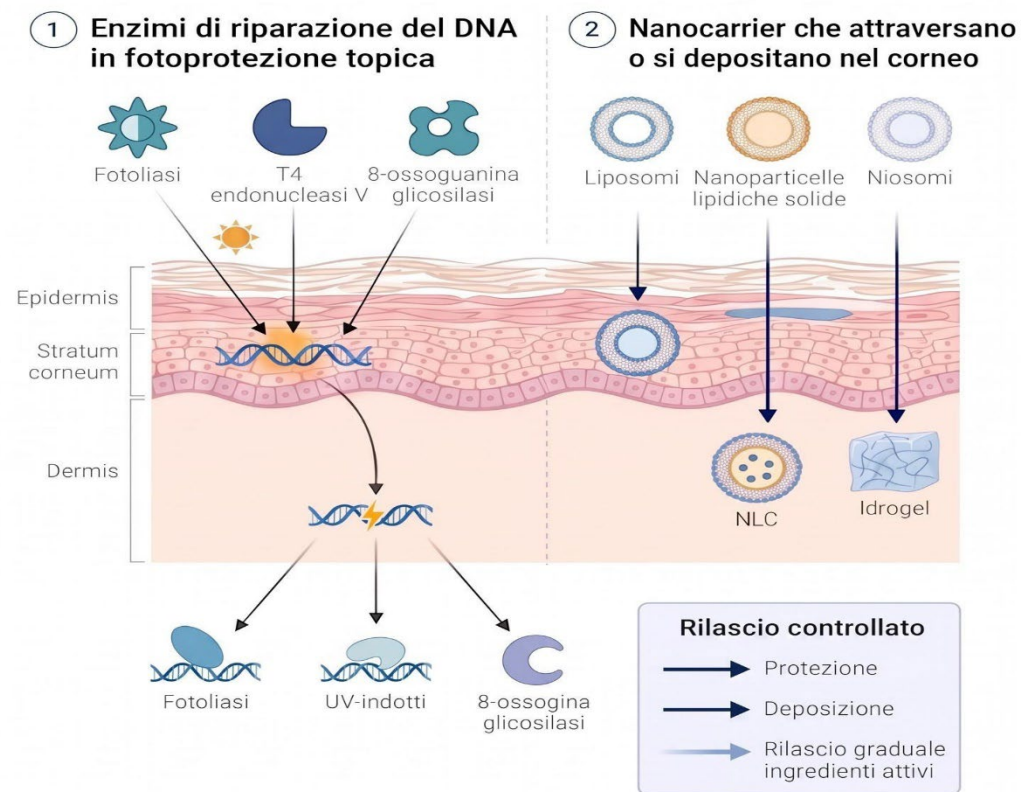


Figura 10 Nuove tecnologie in ambito dermatologico (immagine creata con l'intelligenza artificiale).

9. Bibliografia

1. Martini, Frederic HTallitsch, Robert B. e Nath, Judi L. Anatomia umana [Internet]. Napoli: EdiSES; 2017. Disponibile su: <https://www.edises.it/default/martini-anatomia-umana-7ed.html?>
2. Smythe P, Wilkinson HN. The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. 2023. doi:10.3390/ijms24043950
3. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. 2021. doi:10.3390/ijms22126395
4. Damsky W, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. 2018. doi:10.1038/onc.2017.189
5. Marghoob NG. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. 2019. doi:10.7556/jaoa.2019.067
6. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. 2019. doi:10.1080/15384047.2019.1640032
7. Caetano JPS, Abarca AP, Guerato M, Guerra L, Schalka S, Simao DCP, et al. SPF and UVA-PF sunscreen evaluation: are there good correlations among results obtained in vivo, in vitro and in a theoretical Sunscreen Simulator? A real-life exercise. *Int J Cosmet Sci*.
8. Armstrong' BK, Holman CDJ. Malignant melanoma of the skin. *Malig MELANOMA*. 1992. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072002
9. Addor FAS. Sunscreen lotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies. *An Bras Dermatol*. 2021. doi:10.1016/j.abd.2021.05.012
10. Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Sunscreen Safety and Efficacy for the Prevention of Cutaneous Neoplasm. 2024. doi:10.7759/cureus.56369
11. Wang F, Li X, Wang X, Jiang X. Efficacy of topical silicone gel in scar management: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2020. doi:10.1111/iwj.13337
12. Bravo B, Correia P, Junior JEG, Sant'Anna B, Kerob D. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. 2022. doi:10.1111/dth.15903
13. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235–45. doi:10.4103/2229-5178.209622 PubMed PMID: 28761838; PubMed Central PMCID: PMC5518573.
14. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. 2019. doi:10.3390/ijms20061475
15. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *ATOPIC Dermat*. 2020. PubMed PMID: 32412211.

16. Kang SY, Um JY, Chung BY, Lee SY, Park JS, Kim JC, et al. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. 2022. doi:10.3390/medicina58070888
17. Neri I. Ruolo dei galenici nei trattamenti topici della DA: proprietà, formulazioni e compliance dei pazienti [Internet]. 2017. Disponibile su: https://old.riaponline.it/wp-content/uploads/2017/04/02_Neri_Ricci-2.pdf
18. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana [Internet]. XII. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. Disponibile su: https://www.ordinefarmacistiavellino.it/wp-content/uploads/INDICE_ALFABETICO.pdf
19. Gandini S. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis. 2016. doi:10.1016/j.jdermsci.2016.07.009
20. Auxologico [Internet]. 2024 [citato 15 agosto 2026]. Dermatite Atopica. Disponibile su: <https://www.auxologico.it/malattia/dermatite-atopica> doi:10.1007/978-88-470-0593-8_26
21. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. IRRITANT AND ALLERGIC CONTACT DERMATITIS – SKIN LESION CHARACTERISTICS. 2018. doi:10.20471/acc.2018.57.04.13
22. Usatine RP, Riojas M. Diagnosis and Management of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis. 2010. PubMed PMID: 20672788.
23. Ferreira M, Matos A, Couras A, Marto J, Ribeiro H. Overview of Cosmetic Regulatory Frameworks around the World. Cosmetics. 30 giugno 2022;9(4):72. doi:10.3390/cosmetics9040072
24. Cammarata E, Esposto E, Gironi LC, Zavattaro E, Savoia P. Magistral Galenic Preparations in Modern Dermatology: Our Top 10 Picks for Bridging Therapeutic Gaps. Medicina (Mex). 17 marzo 2026;62(3):559. doi:10.3390/medicina62030559
25. Passeron T, Lim HW, Goh C -L., Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. J Eur Acad Dermatol Venereol. luglio 2021;35(7):1460–9. doi:10.1111/jdv.17242
26. Agbai ON, Buster K, Sanchez M, Hernandez C, Kundu RV, Chiu M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: A review and recommendations for physicians and the public. J Am Acad Dermatol. aprile 2014;70(4):748–62. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.038
27. Morriss S, Scardamaglia L. Sun protection: a practical guide for health professionals. Aust Prescr. 48(5):173–8. doi:10.18773/austprescr.2025.046 PubMed PMID: 41164102; PubMed Central PMCID: PMC12566446.
28. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. dicembre 2019;30(12):1884–901. doi:10.1093/annonc/mdz411
29. International Pharmaceutical Federation, World Health Organization. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services [Internet]. Geneva; 2011. p. 310–23. (WHO Technical Report Series; fasc. 961). Disponibile su:

<https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs961-annex8-fipwhoguidelinesgoodpharmacypractice.pdf>

30. Parlamento europeo e Consiglio dell'Unione europea. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici [Regolamento dell'Unione Europea] [Internet]. 2009. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32009R1223>
31. Wollenberg, Andreas •, Kinberger, Marie •, Arents, Bernd •, Aszodi, Nora •, Avila Valle, Gabriela •, Barbarot, Sébastien •, et al. EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema [Guideline] [Internet]. : EuroGuiDerm Centre for Guideline Development; dicembre 2022. Disponibile su: <https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>
32. National Institute for Health and Care Excellence. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management: Evidence reviews for adding bath emollients to the management of atopic eczema in children under 12 years [NICE guideline] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; giugno 2023. NICE guideline no.: CG57. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/evidence/a-adding-bath-emollients-to-the-management-of-atopic-eczema-in-children-under-12-years-pdf-13069285166>
33. Musielak E, Krajka-Kuźniak V. Enzymes DNA Repair in Skin Photoprotection: Strategies Counteracting Skin Cancer Development and Photoaging Strategies. *Cosmetics*. 12 agosto 2025;12(4):172. doi:10.3390/cosmetics12040172
34. Ramírez-Gamboa D, Díaz-Zamorano AL, Meléndez-Sánchez ER, Reyes-Pardo H, Villaseñor-Zepeda KR, López-Arellanes ME, et al. Photolyase Production and Current Applications: A Review. *Molecules*. 15 settembre 2022;27(18):5998. doi:10.3390/molecules27185998
35. Kamal Singh Rathore JM. Nanocarriers Revolutionizing Transdermal Drug Delivery: A Comprehensive Review of Recent Advances [Internet]. 24 luglio 2024. doi:10.5281/ZENODO.12806579
36. Rangsimawong W, Opanasopit P, Rojanarata T, Duangjit S, Ngawhirunpat T. Skin Transport of Hydrophilic Compound-Loaded PEGylated Lipid Nanocarriers: Comparative Study of Liposomes, Niosomes, and Solid Lipid Nanoparticles. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(8):1254–62. doi:10.1248/bpb.b15-00981