

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN  
FARMACIA**

TESI DI LAUREA

PROFUMI E FRAGRANZE NEI PRODOTTI  
COSMETICI. LA RILEVANZA PER IL  
CONSUMATORE ALLERGICO

RELATORE: prof.ssa Alessandra Semenzato

LAUREANDO: Vladislava Stihari

Matricola № 2089293

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

## **Abstract**

La dermatite da contatto è una patologia infiammatoria molto comune della pelle, con un notevole impatto socioeconomico e una sostanziale influenza sulla qualità della vita. Un problema in continua espansione è l'insorgenza di dermatiti da contatto in seguito all'uso di prodotti cosmetici, anche se i fattori scatenanti della dermatite di contatto sono molto diversi. Con maggiore prevalenza, l'uso di profumi e fragranze nei prodotti cosmetici può provocare un episodio di dermatite da contatto, con il rischio di complicazioni. L'identificazione di questi ingredienti, con l'obiettivo di sostituire o evitare l'uso, rappresenta il metodo più efficace per il trattamento delle reazioni avverse causate dai prodotti cosmetici e migliora la qualità della vita del consumatore.

<b>Capitolo I. Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>Capitolo II. Prodotti cosmetici</b>	<b>5</b>
2.1 Definizione dei prodotti cosmetici. Classificazione.	5
2.2. Normativa dei prodotti cosmetici	7
2.2.1. Regolamento 1223/2009/EU	8
2.2.1.1 Obbiettivi, principi fondamentali e struttura del Regolamento	8
2.2.1.2. Product information file (P.I.F)	10
2.2.1.3. Composizione del prodotto cosmetico	11
2.2.2. International nomenclature of cosmetic ingredients	13
2.2.3. Ingredienti aromatici	16
2.2.3.1. Normativa ed etichettatura.	16
2.2.3.2. Denominazioni degli allergeni in etichetta.	21
2.3. Cosmetovigilanza	23
<b>Capitolo III. Potenziali condizioni della pelle ed effetti avversi dei prodotti cosmetici</b>	<b>25</b>
3.1. Fattori che possono contribuire alla comparsa di reazioni allergiche	25
3.2. La pelle sensibile	28
3.3. Dermatite da contatto	29
3.3.1. L'epidemiologia della dermatite da contatto	30
3.3.2. Meccanismo patologico della dermatite di contatto.	31
3.3.3. Dermatite di contatto e altre condizioni della pelle provocati da profumi e fragranze	33
3.3.4. Principi di diagnosi per la dermatite di contatto	35
<b>Capitolo IV. Diagnosi della dermatite di contatto. Patch testing</b>	<b>38</b>
4.1. Indicazioni	38
4.2. Tipi di sistema per il patch test	40
4.2.1. Il sistema originale	41
4.2.2. Sistema pronto per uso	44
4.3. Risultati	45
4.4. Controindicazioni	48
4.5. Effetti avversi	48
4.6. Rilevanza clinica del patch testing	50
<b>Capitolo V. Principi generali di trattamento</b>	<b>52</b>
<b>Capitolo VI. Conclusioni</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>55</b>

## ***I. INTRODUZIONE***

I prodotti cosmetici sono diventati essenziali per la vita quotidiana della nostra società. Anche se siano sempre esistiti prodotti con lo scopo di abbellire, pulire e profumare, solo nel XX secolo si è verificato uno sviluppo nella diversificazione delle funzioni e dei prodotti stessi, che a sua volta ha portato allo sviluppo di misure di protezione e sicurezza. Fino al 1938, i prodotti cosmetici non erano soggetti a regolamentazioni, come ad esempio i medicinali, che mettevano in dubbio la loro sicurezza [1]. Con l'industrializzazione sono comparsi moltissimi nuovi ingredienti, provenienti da altre categorie dell'industria; che hanno trovato la loro applicazione anche nel settore cosmetico. In un settore in cui la chimica, come scienza, si sviluppa molto più velocemente della biologia e la scoperta di nuovi ingredienti è sempre in fase d'incremento, è emersa la necessità di migliorare la sicurezza e l'efficacia dei prodotti cosmetici.

Lo sviluppo dell'industria cosmetica è stato causato dall'aumento della domanda da parte dei consumatori. Allo stesso tempo, questo sviluppo ha portato alla diversificazione dei prodotti cosmetici in base alla funzione, forma, ecc. Con una tale espansione, la comparsa di reazioni avverse ai prodotti cosmetici ha attirato sempre più attenzione. Considerando il fatto che i prodotti cosmetici sono di uso quotidiano o anche più frequente, con l'utilizzo di più di un prodotto, l'incidenza delle reazioni avverse aumenta in modo esponenziale. Questo fatto ha portato al processo di caratterizzazione e diagnosi delle possibili reazioni avverse causate dai prodotti cosmetici, nonché al loro monitoraggio [2].

Una delle reazioni avverse più frequenti causate dai prodotti cosmetici è la dermatite da contatto. Si tratta di un tipo di dermatite, caratterizzata da un'inflammatione cutanea acuta o cronica, causata dal contatto della pelle con diversi agenti chimici o fisici. Presenta diverse manifestazioni cliniche: dall'eritema alla xerosi o alla lichenificazione e può essere il risultato dell'interazione con un irritante (dermatite irritativa da contatto) o un allergene (dermatite allergica da contatto) [3]. Sebbene numerose sostanze presenti nell'ambiente possano causare dermatiti da contatto, quella causata dagli ingredienti dei prodotti cosmetici è un problema costante in dermatologia. A seguito di uno studio del 2016 a Valencia, Spagna, sono state stabilite 3 categorie di ingredienti principali che causano dermatite da contatto (come determinato dai patch test):

1. Profumi e fragranze
2. Conservanti
3. Componenti della tintura per capelli [4].

L'uso di profumi e fragranze come ingredienti cosmetici è uno dei punti più importanti di questo lavoro, con l'obiettivo di comprendere il nome dei profumi utilizzati come ingredienti, la loro funzione e le norme legali su cui si basano. Questa conoscenza, a sua volta, mira a diventare informativa per quei gruppi di consumatori a rischio: con pelle

sensibile, con tendenza allergica e con pelle atopica. Oltre a ciò, il lavoro in questione contiene informazioni sulla dermatite da contatto e sul suo metodo diagnostico.

Tutti questi insieme rappresentano il modo di trattamento, che si basa sulla conoscenza informata degli ingredienti, delle reazioni da essi provocate e del metodo diagnostico, con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza della dermatite, evitando o sostituendo i prodotti cosmetici con quei componenti che sono un rischio. Ciò è di fondamentale importanza sia per il consumatore, che ha bisogno di un prodotto sicuro, sia per il produttore, che ha bisogno di un prodotto commerciabile.

## ***II. PRODOTTI COSMETICI***

### 2.1 DEFINIZIONE DEI PRODOTTI COSMETICI. CLASSIFICAZIONE.

I prodotti per la cura personale sono prodotti di consumo progettati per uso esterno sul corpo a fini di abbellimento, cura e igiene personale. Includono una gamma molto diversificata di prodotti utilizzati per:

- la cura della pelle e del corpo, tra cui la pulizia, l'idratazione e il condizionamento;
- la cura dei capelli;
- per l'igiene orale;
- per l'igiene femminile;
- per eliminare gli odori corporei e per profumare;
- per migliorare o modificare l'aspetto;
- prodotti solari;
- prodotti per la colorazione (es: tinture per capelli, smalti per unghie e prodotti abbronzanti);

#### DEFINIZIONE UFFICIALE

L'Unione Europea (UE) definisce «prodotto cosmetico»: qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei [5].

La Food and Drug Administration (FDA) definisce un cosmetico come “un prodotto (escluso il sapone puro) destinato ad essere applicato sul corpo umano per pulire, abbellire, promuovere l'attrattiva o alterare l'aspetto” [6].

“Make-up” o trucco è un termine solitamente associato ai cosmetici applicati sul viso o sulle unghie e comprende un'ampia gamma di prodotti per *migliorare la pelle del viso* attraverso detergenti, applicazione di fondotinta, creme per il viso o cipria e per colorare la pelle del viso con illuminante, fard, pitture per il viso o terra abbronzante, *prodotti da applicare sulle labbra* come rossetti, balsamo per labbra, ecc.; *prodotti per gli occhi* tra cui ombretti, mascara ed eyeliner; una *gamma di prodotti per le unghie* tra cui smalti e solventi. Infine, comprende profumi e colonie progettati per conferire un odore.

#### Siti di esposizione del corpo umano ai prodotti per la cura personale

I prodotti della cura personale, inclusi anche i prodotti cosmetici, sono destinati all'uso sulle parti esterne del corpo e, pertanto, la maggior parte della superficie corporea a contatto con questi prodotti è la pelle, dalla quale può verificarsi l'internalizzazione dei componenti chimici attraverso processi di assorbimento cutaneo.

Tuttavia, le gamme di prodotti per la cura dei capelli saranno in contatto non solo con i capelli, ma anche con i follicoli piliferi su tutta la superficie del corpo. Eventuali componenti dei prodotti possono disperdersi nell'aria e possono essere inalati e quindi entrare in contatto con le superfici esterne delle vie respiratorie [3]. Può capitare anche l'ingestione dei componenti o di prodotto usato tra la cavità orale, attraverso le dita o mani, se il prodotto è stato applicato direttamente, senza l'uso di strumenti speciali.

I prodotti per l'igiene orale entreranno in contatto con le mucose della cavità orale, dei denti e delle labbra. I prodotti per l'igiene femminile sono progettati per l'uso nelle regioni genitali femminili e quindi entreranno in contatto con le superfici esterne delle regioni vulvare e vaginali. La maggior parte dell'esposizione ai componenti di questi prodotti avviene, quindi, attraverso l'assorbimento superficiale degli ingredienti chimici.

Nel contesto dell'uso esterno sul corpo, l'organo principale in contatto con i prodotti cosmetici è la pelle/cute. La pelle ricopre tutta la superficie del corpo. La cute è uno degli organi più estesi del corpo umano, in quanto rappresenta dal 15 al 20% della massa totale del corpo. Svolge le sue funzioni di barriera contro gli agenti fisici, chimici e biologici; acquisizione di informazione immunologiche; omeostasi; trasmissione al sistema nervoso di informazione sensitive sull'ambiente esterno; ruolo endocrino; secrezione di tipo esocrino delle ghiandole sudoripare [7].

Pertanto, mantenere la pelle sana ed in buone condizioni è una componente importante ed essenziale della buona salute dell'intero organismo, quindi i prodotti della cura personale sono formulati con questo obiettivo.

La cute è composta da due strati principali:

- l'epidermide – epitelio squamoso stratificato cheratinizzato in grado di rinnovarsi continuamente, mantenendo costante il suo spessore mediante un processo di desquamazione delle cellule degli strati più superficiali;
- il derma – costituito da tessuto connettivo denso, che conferisce spessore, supporto meccanico e resistenza alla cute [7].

L'ipoderma contiene una quantità variabile di tessuto adiposo sotto forma di lobuli separati da setti di tessuto connettivo. Si trova al di sotto del derma e corrisponde alla fascia sottocutanea. I derivati epidermici della cute (annessi cutanei) comprendono le seguenti strutture e derivati del tegumento:

- Follicoli piliferi e peli;
- Ghiandole sudoripare;
- Ghiandole sebacee;
- Unghie;
- Ghiandole mammarie [7].

## 2.2. NORMATIVA DEI PRODOTTI COSMETICI

I prodotti cosmetici sono diventati una categoria di prodotti utilizzati su una scala larga nella vita quotidiana di tutti. A causa di questo aumento permanente nell'uso di questi prodotti, è aumentato anche il livello delle aspettative nei loro confronti, insieme alla preoccupazione per determinati aspetti e caratteristiche. Essendo un settore globale, dinamico e in continua espansione, questo sviluppo dell'industria dei cosmetici richiede una moltitudine di strategie per controllarli. Per esempio, nel 2023, l'industria globale dei cosmetici ha avuto un valore di 374,8 miliardi di dollari USD e si prevede che passerà da 393,75 dollari USD nel 2024 a 758,05 dollari USD nel 2032 [8].

A causa che i prodotti cosmetici vengono ampiamente utilizzati, è necessario di adottare azioni per garantire l'efficacia e, soprattutto, la sicurezza. Per raggiungere quest'obiettivo e prevenire effetti e conseguenze negative per la salute del consumatore, l'industria cosmetica è regolamentata dalla legge. Naturalmente, le normative a cui si orientano i produttori o distributori di prodotti cosmetici sono diverse, a secondo del mercato e/o del Paese. La stessa definizione ufficiale di prodotto cosmetico è diversa da Paese a Paese e talvolta, ci sono casi in cui, a seconda degli ingredienti utilizzati nel prodotto cosmetico, può essere classificato come un cosmeceutico, farmaco da banco o dispositivo medico. Poiché l'industria cosmetica è internazionale, la necessità di allineare la legislazione e gli standard normativi è una garanzia della sicurezza dei prodotti cosmetici a livello globale. Nella maggior parte dei casi, gli standard regolatori sono simili, ma le differenze esistenti sono, comunque, significative, quindi possono influenzare il settore cosmetico, a volte limitando gli inizi innovativi e riducendo il potenziale di crescita del mercato [9].

Per una migliore comprensione, la base regolatoria dei prodotti cosmetici può essere classificata in due grandi gruppi:

1. Il sistema regolatorio con una definizione ampia di prodotto cosmetico. Questi includono elenchi di ingredienti specifici soggetti a restrizioni o vietati, nonché elenchi di ingredienti consentiti e richiedono informazioni sulla sicurezza del prodotto. Questo sistema descrive le normative europee per i prodotti cosmetici e mantiene un sano equilibrio tra la garanzia della sicurezza e la possibilità dell'innovazione. Pertanto, molti paesi hanno adottato un modello simile, secondo l'esempio europeo (Indonesia, Singapore, Thailandia, Vietnam, Brasile, Argentina, Bolivia, Colombia, Perù ecc.) [10].

2. Il sistema regolatorio con una definizione limitata di prodotti cosmetici. Impongono poche restrizioni specifiche e poche condizioni per le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti. Tuttavia, a seconda delle dichiarazioni fatte, o a seconda degli ingredienti contenuti (per i quali è conosciuto un effetto terapeutico) molti prodotti possono essere classificati come farmaco da banco o dispositivo medico. Questo modello, in generale, descrive la normativa americana [10].



I sistemi regolatori canadese e giapponese, altri due importanti mercati per i prodotti cosmetici, si trovano tra questi due sistemi sopra descritti. Il sistema giapponese, come la regolamentazione europea, utilizza l'elenco degli ingredienti consentiti e vietati, ma opera anche con un terzo elenco: una categoria intermedia di prodotti, i quasi-farmaci. Si tratta di prodotti utilizzati per determinati scopi/indicazioni/claims e sono vietati dal Ministero della Salute giapponese. Il sistema canadese è simile a quello americano, ma con un elenco più ampio di ingredienti vietati o soggetti a restrizioni, sul modello del sistema europeo [10][11].

Anche se le differenze negli standard regolatori da paese a paese sono complesse, esistono tuttavia somiglianze universali nella maggior parte del mercato dei cosmetici:

- Innanzitutto, il Produttore o il Distributore sono soggetti totalmente responsabili della sicurezza dei prodotti, e non è necessaria alcuna autorizzazione (pre-marketing) per essere commercializzati;
- I controlli sui prodotti già immessi sul mercato vengono effettuati dalle rispettive autorità, ma con modalità diverse;
- È possibile utilizzare qualsiasi canale di distribuzione;
- I claims e tutte le informazioni distribuite al consumatore devono essere veri e non ingannevoli;
- Per presentare la composizione del prodotto cosmetico è necessario utilizzare il sistema INCI - International Nomenclature of Cosmetic Ingredients [9].

### **2.2.1. Regolamento 1223/2009/EU**

#### 2.2.1.1 Obiettivi, principi fondamentali e struttura del Regolamento

Il Regolamento 1223/2009 contiene tutti i principi e la terminologia relativa ai prodotti cosmetici e costituisce la base per garantire l'efficacia e la sicurezza dei questi prodotti sul territorio dell'Unione Europea. È armonizzato con altre norme legislative europee, che potrebbero essere applicabili ai prodotti cosmetici.

**Tabella 2.1 La struttura del Regolamento 1223/2009 [5]**

Capo	Titolo	Articolo
I	AMBITO D'APPLICAZIONE E DEFINIZIONI	1-2
II	SICUREZZA, RESPONSABILITÀ, LIBERA CIRCOLAZIONE	3-9
III	VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA, DOCUMENTAZIONE INFORMATIVA SUL PRODOTTO, NOTIFICA	10-13
IV	RESTRIZIONI APPLICABILI A DETERMINATE SOSTANZE	14-17
V	SPERIMENTAZIONE ANIMALE	18
VI	INFORMAZIONE DEL CONSUMATORE	19-21
VII	SORVEGLIANZA DEL MERCATO	22-24
VIII	NON CONFORMITÀ, CLAUSOLA DI SALVAGUARDIA	25-28
IX	COOPERAZIONE AMMINISTRATIVA	29-30
X	MISURE DI ATTUAZIONE, DISPOSIZIONI FINALI	31-40
	<b>ALLEGATI</b>	<b>I - X</b>

La base del regolamento 1223/2009 costituisce il fatto che tutti i prodotti a cui si applica questo regolamento devono avere accesso immediato e paritario al mercato e circolare liberamente nel territorio dell'Unione Europea. Il regolamento si basa sull'idea che i prodotti di consumo in rapida evoluzione, come sono i cosmetici, in un sistema in-market, sono molto più efficienti di uno pre-market, quindi, quello che richiede procedure di approvazione prima di immersione in commercio.

Il principio fondamentale è che, la persona o l'azienda che immette in commercio un prodotto cosmetico, è responsabile di tale prodotto. Pertanto, è responsabilità di questa persona o azienda a garantire la sicurezza del prodotto e rispettare i requisiti del regolamento. Affinché i prodotti possano essere immessi immediatamente sul mercato, si presuppone che siano sicuri per l'uso umano e che siano state effettuate ricerche sulla sicurezza, compresa anche l'accessibilità alle autorità competenti per verifiche. Questa premessa è il nucleo della normativa in questione.

*Articolo 3*

**Sicurezza**

I prodotti cosmetici messi a disposizione sul mercato sono sicuri per la salute umana se utilizzati in condizioni d'uso normali o ragionevolmente prevedibili, tenuto conto in particolare di quanto segue:

- a) presentazione, compresa la conformità alla direttiva 87/357/CEE,
- b) etichettatura,
- c) istruzioni per l'uso e l'eliminazione,
- d) qualsiasi altra indicazione o informazione da parte della persona responsabile definita dall'articolo 4 [5].

## *Articolo 10*

### **Valutazione della sicurezza**

1. Al fine di dimostrare la conformità di un prodotto cosmetico all'articolo 3, la persona responsabile garantisce che i prodotti cosmetici, prima dell'immissione sul mercato, siano stati sottoposti alla valutazione della sicurezza sulla base delle informazioni pertinenti e che sia stata elaborata una relazione sulla sicurezza dei prodotti cosmetici a norma dell'allegato I [5].

Resta inteso che il presente regolamento non richiede la previa approvazione del prodotto cosmetico da immettere sul mercato, caratteristica che ne facilita la distribuzione e la commercializzazione, nonché il rapido accesso al prodotto da parte del consumatore.

#### 2.2.1.2. Product Information File (P.I.F)

**Product Information File (P.I.F) o Documentazione informativa sul prodotto**, come descritta in Art. 11 – un altro requisito del regolamento sui prodotti cosmetici.

## *Articolo 11*

### **Documentazione informativa sul prodotto**

1. Quando un prodotto cosmetico è immesso sul mercato, la persona responsabile tiene una documentazione informativa su di esso. La documentazione informativa sul prodotto è conservata per un periodo di dieci anni dopo la data in cui l'ultimo lotto del prodotto cosmetico è stato immesso sul mercato.

2. La documentazione informativa contiene le seguenti informazioni ed i seguenti dati da aggiornare ove necessario:

a) una descrizione del prodotto cosmetico che consenta di collegare chiaramente la documentazione informativa sul prodotto al prodotto cosmetico stesso;

b) la relazione sulla sicurezza del prodotto cosmetico di cui all'articolo 10, paragrafo 1;

c) una descrizione del metodo di fabbricazione ed una dichiarazione relativa all'osservanza delle buone pratiche di fabbricazione di cui all'articolo 8;

d) qualora la natura degli effetti o del prodotto lo giustifichi, le prove degli effetti attribuiti al prodotto cosmetico;

e) i dati concernenti le sperimentazioni animali effettuate dal fabbricante, dai suoi agenti o dai suoi fornitori relativamente allo sviluppo o alla valutazione della sicurezza del prodotto cosmetico o dei suoi ingredienti, inclusi gli esperimenti sugli animali effettuati per soddisfare i requisiti legislativi o regolamentari di paesi terzi. [...] [5]

L'elemento più importante del P.I.F, ai sensi dell'art. 11, è la Relazione sulla Sicurezza del Prodotto Cosmetico “**Cosmetic Product Safety Report**”, descritta nell'art. 10 e Allegato I.

Schematicamente la Relazione è divisa nella Parte A e nella Parte B.

La parte A è completata da un esperto, composta da diversi moduli. Questa parte deve contenere, almeno, tutte le informazioni indicate nell'Allegato I e deve essere accessibile per le autorità competenti. Parte A si concentra maggiormente sulle informazioni per identificare i rischi del prodotto cosmetico sulla salute umana. Il rischio può derivare dalla materia prima, dal processo di produzione, dalle condizioni di imballaggio, conservazione o utilizzo del prodotto, dal profilo tossicologico degli ingredienti, ecc.

La parte B contiene le conclusioni relative alla valutazione della sicurezza del prodotto. Ciò deve essere conforme all'articolo 3 del regolamento. L'esperto deve tenere conto di tutti i rischi e le condizioni individuati nella Parte A del rapporto e, inoltre, della valutazione della sicurezza degli ingredienti o delle miscele di ingredienti del prodotto.

Il P.I.F. è un documento a cui non è possibile accedere pubblicamente, ma le informazioni contenute devono essere accessibili:

- Elenco degli ingredienti;
- Per ingredienti considerati pericolosi, (Reg. 1272/2008) – indicazione della concentrazione;
- Informazioni sulla frequenza e sulla natura degli effetti avversi del prodotto cosmetico.

#### 2.2.1.3. Composizione del prodotto cosmetico

Regolamento 1223/2009 e altre norme legislative applicabili ai prodotti cosmetici nel territorio dell'UE non chiedono una formulazione standard, che costituirebbero uno schema rigoroso, a cui il produttore dovrebbe attenersi. Tuttavia, a causa del concetto di Persona Responsabile e della Relazione sulla Sicurezza del Prodotto Cosmetico, è necessario controllare la composizione del prodotto cosmetico (gli ingredienti). La scelta e l'utilizzo di ingredienti sicuri e non nocivi è responsabilità primaria della Persona Responsabile.

Comunque, per alcune classi di sostanze è stato necessario introdurre restrizioni specifiche. Questi sono ampiamente descritti negli Allegati II - VI.

ALLEGATO II: elenco delle sostanze vietate nei prodotti cosmetici [5].

ALLEGATO III: elenco delle sostanze il cui uso è vietato nei prodotti cosmetici, salvo entro determinati limiti [5].

ALLEGATO IV: elenco dei coloranti che possono essere contenuti nei prodotti cosmetici [5].

ALLEGATO V: elenco dei conservanti autorizzati nei prodotti cosmetici [5].

ALLEGATO VI: elenco dei filtri UV autorizzati nei prodotti cosmetici [5].

Altre due classi di ingredienti hanno requisiti aggiuntivi, descritte nell'art. 15 e art. 16, che riguardano le sostanze CMR (cancerogene, mutageniche o tossiche per riproduzione) e i nanomateriali.

#### L'informazione per il consumatore

Le informazioni che devono essere presenti sul contenitore e/o sull'imballaggio sono descritte nell'articolo 19 del Regolamento. Queste regole si applicano a tutti i prodotti cosmetici, indipendentemente dal luogo/modalità di vendita.

Generalizzando, i requisiti di etichettatura possono essere descritti come segue in tabella 2.2.

**Tabella 2.2 I requisiti di etichettatura nel Regolamento 1223/2009 [5]**

Articolo	Requisito
Art. 19.1 (a)	il nome o la ragione sociale e l'indirizzo della persona responsabile;
Art. 19.1 (a)	per i prodotti cosmetici importati è specificato il paese di origine;
Art. 19.1 (b)	il contenuto nominale al momento del confezionamento, espresso in peso o in volume, fatta eccezione per gli imballaggi con un contenuto inferiore a 5 g o a 5 ml, i campioni gratuiti e le monodose [...]
Art. 19.1 (d)	le precauzioni particolari per l'impiego, almeno quelle indicate negli allegati da III a VI, nonché le eventuali indicazioni concernenti precauzioni particolari da osservare per i prodotti cosmetici di uso professionale;
Art. 19.1 (e)	il numero del lotto di fabbricazione o il riferimento che permetta di identificare il prodotto cosmetico;
Art. 19.1 (f)	la funzione del prodotto cosmetico, salvo se risulta dalla sua presentazione;
Art. 19.1 (g)	l'elenco degli ingredienti. Tali informazioni possono figurare unicamente sull'imballaggio. L'elenco viene preceduto dal termine «ingredients».

## 2.2.2. International Nomenclature of Cosmetic Ingredients.

International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, detto INCI, è un sistema usato per descrivere la composizione del prodotto cosmetico. Art. 19 del Regolamento 1223/2009 parla dell'elenco degli ingredienti:

### *Articolo 19*

#### **Etichettatura**

[...]

Ai fini del presente articolo «an ingredient» indica una qualsiasi sostanza o miscela usata intenzionalmente nel prodotto cosmetico durante il procedimento di fabbricazione. Tuttavia, non sono considerate ingredienti:

- i) le impurezze contenute nelle materie prime utilizzate,
- ii) le sostanze tecniche secondarie utilizzate nella miscela ma che non compaiono nella composizione del prodotto finito.

I composti odoranti e aromatizzanti e le loro materie prime sono indicati con il termine «parfum» o «aroma». Inoltre, la presenza di sostanze la cui indicazione è prescritta ai sensi della colonna «Altre» dell'allegato III figura nell'elenco degli ingredienti oltre ai termini parfum e aroma.

Nell'elenco gli ingredienti sono indicati in ordine decrescente di peso al momento dell'incorporazione nel prodotto cosmetico. Gli ingredienti presenti in concentrazioni inferiori all'1 % possono essere elencati in ordine sparso, dopo quelli presenti in concentrazioni superiori all'1 %.

Tutti gli ingredienti presenti sotto forma di nanomateriali sono chiaramente indicati nell'elenco degli ingredienti. La dicitura «nano», tra parentesi, segue la denominazione di tali ingredienti.

I coloranti diversi da quelli destinati a colorare le zone pilifere possono essere indicati in ordine sparso dopo gli altri ingredienti cosmetici. Per i prodotti cosmetici da trucco immessi sul mercato in varie sfumature di colore, possono essere menzionati tutti i coloranti diversi da quelli destinati a colorare le zone pilifere utilizzati nella gamma a condizione di aggiungervi le parole «può contenere» o il simbolo «+/-». Se del caso, è utilizzata la nomenclatura CI (Colour Index) [5].

Tutti i prodotti cosmetici che sono commercializzati nel territorio dell'Unione Europea, indipendentemente dalla via di commercializzazione, hanno l'obbligo di presentare l'elenco degli ingredienti sulla confezione esterna (se il prodotto cosmetico ha una sola confezione, l'elenco degli ingredienti sarà riportato sulla confezione esterna). La norma prevede che tutti gli ingredienti debbano essere nominati, ad eccezione delle impurità della materia prima, delle sostanze tecniche secondarie utilizzate, ma non presenti nel prodotto finale, e delle sostanze utilizzate in quantità strettamente necessarie (come solventi o sostanze aromatiche/profumi).

Il regolamento prevede una nomenclatura speciale per alcune categorie di ingredienti:

- Coloranti: numero di Color Index (eccezione: tinture per capelli);
- Ingredienti aromatici: generalmente chiamati “profumo”;
- Sostanze botaniche: il nome latino, seguito dalla parte della pianta utilizzata (se applicabile);
- Etanolo denaturato: alcool denaturato.

Lo scopo dell'introduzione di una nomenclatura comune è quello di mantenere la trasparenza nei confronti del consumatore, fornendo informazioni adeguate sul prodotto. Questo è di grande importanza per il consumatore, per evitare di utilizzare un prodotto con un ingrediente che il consumatore non vorrebbe utilizzare.

L'esistenza di nomi comuni per gli ingredienti utilizzati nei prodotti cosmetici è essenziale per mantenere la veridicità e per evitare altre confusioni dalla parte del consumatore. Ciò offre al consumatore l'opportunità di identificare lo stesso ingrediente nei prodotti cosmetici prodotti in altri paesi. Oltre al nome comune degli ingredienti, indipendentemente dal paese, esistono altre norme che disciplinano i produttori/distributori di prodotti cosmetici in relazione all'etichettatura:

1. La posizione e la chiarezza delle dichiarazioni

#### *Articolo 19*

#### **Etichettatura**

1. Fatte salve le altre disposizioni del presente articolo, i prodotti cosmetici sono messi a disposizione sul mercato solamente se il recipiente e l'imballaggio dei prodotti cosmetici recano le seguenti indicazioni, in caratteri indelebili, facilmente leggibili e visibili [...] [5]

2. Ordine di dichiarazione

L'articolo 19 del regolamento 1223/2009 indica l'ordine in cui vengono dichiarati gli ingredienti:

## Articolo 19

### Etichettatura

[...]

Nell'elenco gli ingredienti sono indicati in ordine decrescente di peso al momento dell'incorporazione nel prodotto cosmetico. Gli ingredienti presenti in concentrazioni inferiori all'1 % possono essere elencati in ordine sparso, dopo quelli presenti in concentrazioni superiori all'1 %.

[...]

I coloranti diversi da quelli destinati a colorare le zone pilifere possono essere indicati in ordine sparso dopo gli altri ingredienti cosmetici. Per i prodotti cosmetici da trucco immessi sul mercato in varie sfumature di colore, possono essere menzionati tutti i coloranti diversi da quelli destinati a colorare le zone pilifere utilizzati nella gamma a condizione di aggiungervi le parole «può contenere» o il simbolo «+/-». Se del caso, è utilizzata la nomenclatura CI (Colour Index) [5].

La dicitura dell'articolo non è molto precisa per la posizione delle sostanze di esattamente 1% nella lista degli ingredienti. L'industria, comunque, mantiene l'idea che queste sostanze devono essere dichiarate ultime, dopo tutti gli ingredienti più di 1%. Se si utilizzano soluzioni degli ingredienti, queste sono indicate in base alla concentrazione del principio attivo, mentre i solventi devono essere indicati separatamente. Se la materia prima viene fornita come miscela, ciascun ingrediente deve essere dichiarato separatamente, tenendo conto della concentrazione di ciascuno nel prodotto finale.

#### 3. Materie percepite non come ingredienti

Tutti gli ingredienti devono essere elencati sulla confezione; l'elenco incompleto è considerato un'informazione ingannevole. Allo stesso tempo, ci sono alcune sostanze che non saranno considerate ingredienti. Secondo l'articolo 19, sono:

- i) le impurezze contenute nelle materie prime utilizzate,
- ii) le sostanze tecniche secondarie utilizzate nella miscela ma che non compaiono nella composizione del prodotto finito [5].

#### 4. Ingredienti etichettati come avvertenza

Esiste una categoria di ingredienti regolamentata dagli allegati III, VI. Per tali ingredienti è necessaria una doppia etichetta. Devono essere presentati come:

- Parte della lista degli ingredienti, utilizzando il nome INCI.
- Separatamente, a titolo di avvertimento, nella lingua nazionale.



### **2.2.3. Ingredienti aromatici**

#### 2.2.3.1. Normativa ed etichettatura.

Secondo l'INCI, gli ingredienti aromatici sono indicati nella composizione del prodotto cosmetico con la denominazione "profumo". Il termine "profumo" si riferisce alla categoria di sostanze che hanno componenti odoranti con un aroma gradevole. Gli ingredienti aromatici vengono aggiunti per diversi scopi: sia per abbellire (come scopo principale del prodotto cosmetico), sia per aggiungere un odore piacevole a quel prodotto [12].

Regolamento (UE) 2023/1545 della Commissione del 26 luglio 2023 dà la definizione come segue:

“Le fragranze sono composti organici che presentano odori caratteristici, solitamente gradevoli. Sono ampiamente utilizzate nei profumi e in altri prodotti cosmetici profumati, ma anche in molti altri prodotti come i detersivi, gli ammorbidenti e altri prodotti per uso domestico.” [13]

I profumi derivano sia da fonti naturali che sintetiche. I profumi naturali, come gli oli essenziali, hanno come fonte originaria piante e/o alberi. I profumi di origine sintetica vengono formulati in laboratorio, con l'intento di imitare i profumi naturali. Tuttavia, le fragranze sono composte da 100-300 componenti diversi, molti dei quali sono allergeni che possono causare reazioni allergiche come orticaria, eczema, foto tossicità, fotoallergia, discromia, dermatite da contatto, ecc. [14]

Specificamente questa caratteristica importante degli ingredienti aromatici richiede un approccio speciale, per quanto riguarda l'etichettatura di questi ingredienti.

La normativa più recente in materia di fragranze nei prodotti cosmetici è il Regolamento 2023/1545 della Commissione del 23 luglio 2023.

**REGOLAMENTO (UE) 2023/1545 DELLA COMMISSIONE  
del 26 luglio 2023  
che modifica il regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del  
Consiglio per quanto riguarda l'etichettatura delle fragranze allergizzanti nei  
prodotti cosmetici  
(Testo rilevante ai fini del SEE)**

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,  
visto il regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30  
novembre 2009, sui prodotti cosmetici (1), in particolare l'articolo 31, paragrafo 1,  
considerando quanto segue:

[...]

(3) Diverse misure mirano a proteggere l'intera popolazione dallo sviluppo di allergie  
alle fragranze (prevenzione primaria) e a proteggere le persone sensibilizzate affinché  
non sviluppino sintomi allergici (prevenzione secondaria).

(4) Ai fini della prevenzione primaria può essere sufficiente una restrizione delle  
fragranze allergizzanti. Tuttavia, le persone sensibilizzate possono sviluppare sintomi  
quando sono esposte a concentrazioni di allergene inferiori ai livelli massimi consentiti.  
Pertanto, come misura di prevenzione secondaria, è importante fornire informazioni  
sulla presenza di singole fragranze allergizzanti nei prodotti cosmetici in modo che le  
persone sensibilizzate possano evitare il contatto con la sostanza a cui sono allergiche.  
[...] [13]

La legge prevedeva che le 24 fragranze allergizzanti (inizialmente erano 26, di cui due  
vietate dall'uso) (tabella 2.3) debbano essere indicate nell'elenco di ingredienti, anche se  
sono componenti di profumi, aromi o ingredienti complessi. L'etichettatura è obbligatoria  
per questi ingredienti con una concentrazione superiore a una soglia specifica (che è diversa  
per i prodotti cosmetici "rinse-off", che richiedono il risciacquo – 0,01%; e quelli "leave-  
on", che permangono sulla pelle – 0,001%). Il nuovo Regolamento ha aumentato questa lista  
di fragranze fino a 80+ allergeni.

**Tabella 2.3 Lista delle 26 allergeni iniziali dell'allegato III [15]**

Sostanza	Sostanza
Amyl cinnamal	Anisyl alcohol
Benzyl alcohol	Benzyl cinnamate
Cinnamyl alcohol	Farnesol
Citral	2-(4-tert-Butylbenzyl) propionald-hyd
Eugenol	Linalool
Hydroxy-citronellal	Benzyl benzoate
Isoeugenol	Citronellol
Amylcin-namyl alcohol	Hexyl cinnam-aldehyd
Benzyl salicylate	d-Limonene
Cinnamal	Methyl heptin carbonate
Coumarin	3-Methyl-4-(2,6,6-tri-methyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-one
Geraniol	Oak moss and treemoss extract
Hydroxy-methylpentylcyclohexenecarboxaldehyd	Treemoss extract

Lo scopo di questa etichettatura aggiuntiva è quello di informare i consumatori con problemi di sensibilità, affinché siano consapevoli di quali ingredienti e prodotti cosmetici evitare. È importante capire che questo regolamento non richiede la rimozione delle queste sostanze dalla composizione del prodotto; e non richiede una riformulazione del prodotto: la stragrande maggioranza dei consumatori non avvertirà alcun effetto negativo a seguito del contatto con questi ingredienti.

Allo stesso tempo, l'espansione di questa lista di allergeni comporta anche alcuni problemi, i più importanti dei quali sono:

- Le persone con problemi di sensibilità hanno bisogno di memorizzare un numero maggiore di nomi per lo stesso allergene;
- Lo spazio dedicato alla lista degli ingredienti diventa troppo stretta a causa delle liste estinse degli ingredienti;
- I nomi devono essere conosciuti e compatibili a livello globale.

Anticipando questi problemi, il nuovo regolamento offre una soluzione: per consentire l'uso di sostanze allergiche con lo stesso potenziale e proprietà allergiche, queste saranno raggruppate ed etichettate con un unico nome, per evitare di nominare ciascuna sostanza

separatamente. Per una globalizzazione dei nomi di queste sostanze sono stati introdotti nuovi nomi INCI (per chi ne era sprovvisto) e per i gruppi appena creati.

#### Provenienza delle sostanze allergeniche nei prodotti cosmetici

Un allergene può essere presente in un prodotto cosmetico:

- attraverso la presenza nella fragranza o nella miscela di sostanze aromatiche, che vengono aggiunte direttamente o fanno parte di un complesso naturale di sostanze (oli essenziali, estratti botanici) [16];
- come costituente di un complesso naturale di sostanze. La composizione di un complesso naturale di sostanze (NCS) varia tra una miscela semplice di singoli costituenti ad una miscela più complessa, anche più di 100 costituenti [17];
- come impurità o sostanze contaminanti;
- come una combinazione di quelli sopra menzionati (senza funzione nel prodotto cosmetico);
- Come ingrediente cosmetico e non come aroma o fragranza [16].

L'origine dell'allergene nel prodotto cosmetico è importante per la corretta etichettatura del prodotto, dal punto di vista legale. Esistono diversi scenari, che consentono la corretta classificazione degli allergeni e, successivamente, l'etichettatura di tali allergeni, a fini d'informare il consumatore.

#### I. L'ALLERGENE – PARTE COSTITUENTE DELLA FRAGRANZA O DELLA MISCELA DI SOSTANZE AROMATIZZATE.

E il caso più semplice - l'allergene è solo presente nella fragranza. In questo caso, la Persona Responsabile è tenuta a verificare la concentrazione dell'allergene nel prodotto cosmetico finale e, se supera la soglia stabilita (come accennato in precedenza, esistono limiti diversi per i vari prodotti cosmetici) - ad indicare l'allergene nell'elenco degli ingredienti [16].

#### II. L'ALLERGENE – PARTE COMPONENTE DI UN COMPLESSO NATURALE DI SOSTANZE AROMATIZZATE (SOSTANZE NATURALI COMPLESSE) – oli essenziali, estratti botanici.

L'algoritmo da applicare in questo caso è simile al precedente, dello scenario I. In dipendenza delle informazioni fornite dal fornitore di profumi/fragranze in relazione alla concentrazione dell'allergene nella materia prima - la Persona Responsabile è obbligata a calcolare la concentrazione dell'allergene nel prodotto cosmetico finale. In caso di concentrazione superiore al limite, l'allergene verrà inserito nella lista degli ingredienti. Alcuni degli oltre 80+ allergeni sono NCS (sostanze naturali complesse) e devono essere etichettati, se la loro concentrazione supera la soglia stabilita. Alcuni di questi contengono

come componente naturale un altro allergene che fa parte dell'elenco di oltre 80+ allergeni. Nel caso di un allergene che è un costituente di un altro allergene (sostanza complessa naturale), se le loro concentrazioni individuali (calcolate separatamente) superano la soglia stabilita, la legislazione richiede l'indicazione in etichetta di entrambi gli allergeni: la sostanza naturale complessa e il costituente in questione [16]. Le NCS, ampiamente utilizzate nell'industria cosmetica per le loro funzioni diverse, rimangono largamente impiegate nell'industria cosmetica fino ad oggi. Con le nuove normative, il processo di identificazione degli allergeni, prima più semplice e meno rigoroso, è destinato a intensificarsi. Attualmente, la classificazione degli allergeni come NCS o costituenti individuali garantisce una maggiore trasparenza nella composizione e successivamente nell'etichettatura dei prodotti cosmetici, rappresentando un significativo progresso per la sicurezza dei consumatori.

### III. IMPURITÀ O SOSTANZE CONTAMINANTI

La presenza involontaria di uno degli allergeni, proveniente da impurità di un ingrediente di origine naturale o sintetica (o, in alcuni rari casi, da migrazione dalla confezione) deve essere indicata nell'elenco degli ingredienti, in base alla concentrazione [16].

### IV. COMBINAZIONE TRA 2 O PIÙ SCENARI (indicati sopra) – SENZA CONTRIBUTO DI ALLERGENI COME INGREDIENTE COSMETICO

La Persona Responsabile ha l'obbligo di individuare tutte le riserve di allergeni nel prodotto cosmetico e calcolare la concentrazione ed etichettare l'allergene, se applicabile [16].

### V. USO DIRETTO DELL'ALLERGENE COME INGREDIENTE COSMETICO

Lo scenario fornito si basa sul Regolamento 1223/2009, articolo 19(g) - che indica che l'allergene deve essere etichettato, indipendentemente dalla sua concentrazione [16].

### VI. L'USO DIRETTO DELL'ALLERGENE COME INGREDIENTE COSMETICO E LA PRESENZA DELL'ALLERGENE come combinazione di due o più scenari

Analogamente allo scenario V, l'etichettatura degli allergeni è obbligatoria, indipendentemente dal valore di concentrazione, poiché viene utilizzato come ingrediente cosmetico [16].

### 2.2.3.2. Denominazioni degli allergeni in etichetta.

Dal punto di vista normativo, gli allergeni si dividono in due modalità, che risultano dall'allegato III e si possono classificare come "autonomi" e "raggruppati"[16].

L'approccio per gli allergeni autonomi è il metodo più comune utilizzato, soprattutto per l'elenco dei 24 allergeni conosciuti. Cioè, lo scenario è questo: un allergene = una sostanza = un nome INCI. Analizzando l'Allegato III si nota la colonna C e la colonna H, che indicano il nome della sostanza, che verrà scritta in etichetta (colonna C) e, successivamente, i limiti di concentrazione (colonna H) [5]. (figura 2.1)

Identificazione della sostanza			Restrizioni		
Denominazione comune nel glossario degli ingredienti	Numero CAS	Numero CE	Tipo di prodotto, parti del corpo	Concentrazione massima nei preparati pronti per l'uso	Altre
c	d	e	f	g	h
2- Coumarin	91-64-5	202-086-7			<p>La presenza di questa sostanza dev'essere indicata nella lista degli ingredienti di cui all'articolo 19, paragrafo 1, lettera g), se la sua concentrazione supera i seguenti valori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— 0,001 % nei prodotti da non sciacquare,</li> <li>— 0,01 % nei prodotti da sciacquare</li> </ul>

**Figura 2.1. Esempio dell'allegato III per un allergene: coumarin [5]**

L'approccio per gli altri allergeni (raggruppati) è un approccio prevalentemente nuovo, sviluppato essenzialmente per risolvere il problema del spazio limitato sulla confezione destinato all'elenco degli ingredienti, compreso anche il problema che un elenco dettagliato di tutti gli allergeni potrebbe creare confusione da parte del consumatore. Pertanto, nella denominazione raggruppata, è sufficiente che il consumatore sappia se questo gruppo di sostanze è presente nel prodotto cosmetico, nel rispetto dei limiti di concentrazione [16]. Invece di un vasto elenco di sostanze, che avrebbero dovuto essere indicate in etichetta, verrà indicato il nome di un intero gruppo con le stesse proprietà allergiche. (figura 2.2)

Identificazione della sostanza				Restrizioni		
Denominazione chimica/INN	Denominazione comune nel glossario degli ingredienti	Numero CAS	Numero CE	Tipo di prodotto, parti del corpo	Concentrazione massima nei preparati pronti per l'uso	Altre
b	c	d	e	f	g	h
<i>Cedrus atlantica</i> Olio ed estratto <sup>(35)</sup>	Cedrus Atlantica Bark Extract; Cedrus Atlantica Bark Oil; Cedrus Atlantica Bark Water; Cedrus Atlantica Leaf Extract; Cedrus Atlantica Wood Extract; Cedrus Atlantica Wood Oil	92201-55-3/ 8023-85-6	295-985-9/ -			La presenza della sostanza o delle sostanze deve essere indicata come Cedrus Atlantica Oil / Extract nell'elenco degli ingredienti di cui all'articolo 19, paragrafo 1, lettera g), se la concentrazione della sostanza o delle sostanze supera i seguenti valori: — 0,001 % nei prodotti da non sciacquare, — 0,01 % nei prodotti da sciacquare. Il valore di perossido deve essere inferiore a 10 mmol/L <sup>(35)</sup>

**Figura 2.2. Esempio dell'allegato III per un gruppo di allergeni: Cedrus atlantica olio ed estratto [5].**

In conclusione, la colonna H è quella che, praticamente, indica il nome che verrà utilizzata nel caso di allergeni raggruppati. Nel caso in cui la colonna H non ha indicazioni esatte di denominazioni, il nome utilizzata sarà quel indicato nella colonna C [16].

### 2.3. COSMETOVIGILANZA

Il Regolamento 1223/2009 e le norme legislative del settore cosmetico prevedono il requisito obbligatorio che il prodotto sia sicuro. Ciò, tuttavia, consente ai produttori di commercializzare prodotti cosmetici con un *potenziale* rischio. Anche dopo il Cosmetic Product Safety Report, in una percentuale di consumatori verranno identificate alcune reazioni avverse. Anche quando si utilizzano il claim "ipoallergico", la legge prevede che il produttore o il distributore debbano presentare prove scientifiche e statistiche di potenziale allergico minimo: deve essere evitato l'uso e la presenza di allergeni noti o precursori di allergeni, ma non garantiscono l'assenza del rischio di un potenziale effetto negativo.

Il Regolamento 1223/2009 fornisce le seguenti definizioni di effetti avversi:

#### *Articolo 2*

#### **Definizioni**

o) «effetto indesiderabile»: una reazione avversa per la salute umana derivante dall'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico;

p) «effetto indesiderabile grave»: un effetto indesiderabile che induce incapacità funzionale temporanea o permanente, disabilità, ospedalizzazione, anomalie congenite, rischi mortali immediati o decesso [5].

La cosmetovigilanza è la raccolta, la valutazione e il monitoraggio delle segnalazioni di effetti indesiderabili osservati durante o dopo l'uso normale o ragionevolmente prevedibile di un prodotto cosmetico. La cosmetovigilanza è una forma di sorveglianza sanitaria pubblica, con le sue differenze rispetto agli studi post-marketing intrapresi dal produttore/distributore. Gli articoli 22 e 23 indicano gli obblighi dei produttori/distributori di notificare alle autorità degli Stati Membri i casi di reazioni avverse gravi (comprese le misure adottate) e descrive inoltre il sistema di controllo del mercato interno mediante controllo di prodotti, agenti economici, ecc. (documentazione, controllo di laboratorio e altro) [18].

Allo stesso tempo, un sistema come la cosmetovigilanza è un ottimo metodo per analizzare la sicurezza dei prodotti cosmetici con l'obiettivo di scoprire ingredienti pericolosi e la comparsa di nuovi allergeni [19].

I dermatologi, medici di medicina generale e farmacisti sono le persone in prima linea per le persone con affezioni della pelle dopo l'uso di prodotti cosmetici. Ciò indica il fatto che anche gli specialisti del settore hanno una responsabilità nella valutazione delle informazioni, comunicarle alle autorità competenti e migliorare il sistema di cosmetovigilanza [20]. Allo stesso tempo, questi specialisti possono informare e consigliare



i consumatori a rischio di dermatite da contatto o altre reazioni avverse in base alla conoscenza degli ingredienti e allergeni.

Lo scopo principale della segnalazione delle reazioni avverse è l'identificazione di una potenziale modifica nella sicurezza del prodotto. Maggior parte dei casi tratta anche gli effetti avversi a rischio basso, ma anche questi sono di grande importanza per alcuni gruppi di consumatori, soprattutto quelli allergici. L'implementazione di un sistema come la cosmetovigilanza (un sistema strutturato, reattivo e rigoroso) consente il monitoraggio continuo dei prodotti cosmetici commercializzati e propone azioni correttive. Queste due funzioni principali portano all'ottimizzazione dello sviluppo del prodotto in futuro con un'enfasi sulle formulazioni più tollerate <sup>[20]</sup>. Poiché la cosmetovigilanza è in continuo aggiornamento, è molto importante mantenerla, incoraggiando i consumatori a segnalare le reazioni avverse e, allo stesso tempo, implicare gli specialisti nella comunicazione efficace con le autorità competente e il produttore/distributore. Questo sistema è uno degli strumenti che aiutano a migliorare la sicurezza dei prodotti cosmetici, particolarmente importante per i consumatori allergici.

### ***III. POTENZIALI CONDIZIONI DELLA PELLE ED EFFETTI AVVERSI DEI PRODOTTI COSMETICI***

La valutazione e il rilevamento del numero di reazioni allergiche ai prodotti cosmetici è uno scenario molto complicato.

Il fattore cruciale per individuare un effetto avverso come la reazione allergica è la conferma di uno specialista dermatologo che può accertare l'oggettività della reazione. Un consumatore che abbia avuto una reazione allergica in seguito all'applicazione di un prodotto cosmetico, con poca probabilità si rivolgerà al medico, questo essendo per diversi motivi: potrebbe essere dovuto a una lieve reazione allergica; oppure il fatto che non sia stato accertato il rapporto causa-effetto tra la reazione allergica e l'applicazione del prodotto cosmetico, soprattutto nei casi in cui la reazione allergica persista anche dopo la sospensione dell'applicazione del prodotto (o il cambio con un altro prodotto). Questo fatto parla di una statistica costretta di persone che si sono rivolte al medico in caso di reazioni allergiche, e successivamente dimostra un basso livello di segnalazione di effetti avversi ai prodotti cosmetici. Inoltre, le reazioni allergiche successive ai prodotti cosmetici possono avere forme cliniche atipiche, che portano, ancora una volta, ad una diagnosi errata [22]. I dati più reali sono accolti e presentati da specialisti che si concentrano direttamente sui problemi d'intolleranza nell'industria cosmetica.

Individuare gli allergeni nei prodotti cosmetici è un processo piuttosto complicato, ma una corretta etichettatura rende il lavoro degli specialisti (e dei consumatori) molto più semplice. Un prodotto cosmetico applicato sulla pelle può provocare numerose reazioni, tra cui reazioni irritative e fototossiche; allergia di contatto, allergia di fotocontatto, a volte anche orticaria da contatto [22].

Generalmente, le persone già con malattie cutanee particolari (come rosacea, dermatite atopica o dermatite seborroica) sono particolarmente predisposti a sviluppare una reazione allergica quando applicano un prodotto cosmetico sulla pelle. Ma, oltre al fattore di sensibilità cutanea, esistono una serie di fattori che possono influenzare l'insorgenza di reazioni avverse, che non possono essere ignorati.

#### **3.1 FATTORI CHE POSSONO CONTRIBUIRE ALLA COMPARSA DI REAZIONI ALLERGICHE**

##### **La composizione**

Dal punto di vista della capacità allergica, la complessità della formulazione composizionale può essere positiva o negativa (è bene notare che viene analizzata solo dal punto di vista dell'abilità di provocare una reazione allergica in persone predisposte). Uno dei principi su cui si basa la formulazione di un prodotto ipoallergenico è il principio di semplificazione: in altre parole, meno ingredienti utilizzati facilitano l'identificazione ed evitano sinergie tra gli

ingredienti e, di conseguenza, il pericolo di provocare una reazione allergica [22]. Attualmente questo principio è sostituito con l'indicazione dei limiti di concentrazione degli allergeni.

### **Concentrazione degli ingredienti**

Anche se una bassa concentrazione di allergeni non garantisca la completa sicurezza, è tuttavia prudente indicare che l'induzione della sensibilizzazione è, effettivamente, dovuta al valore della concentrazione dell'allergene, almeno in una certa misura. Ciò, però, non esclude che, una volta sensibilizzato il paziente, anche una bassissima concentrazione di allergene possa provocare una reazione allergica [22].

### **La purezza degli ingredienti**

L'industria cosmetica ha come principio fondamentale la sicurezza del prodotto cosmetico, qual si ottiene attraverso una serie di misure adottate, compreso il controllo di qualità della materia prima e del prodotto finale [22]. Ma anche con questi accorgimenti è impossibile portare la materia prima alla purezza assoluta. Questo fatto parla della possibilità di un potenziale allergico dell'ingrediente dovuto alle impurità.

### **L'uso di ingredienti cosmetici nei medicinali**

Spesso la sensibilizzazione del paziente è il risultato dell'uso di un preparato farmaceutico applicato sulla pelle danneggiata. Si verifica così la prima fase di sensibilizzazione e il consumatore può avere una reazione allergica all'applicazione ulteriore di un prodotto cosmetico, poiché contiene gli stessi ingredienti del preparato farmaceutico [22].

### **Sostanze che migliorano la penetrazione**

Diverse sostanze, tra quale, per esempio, emulsionanti e solventi, intensificano la penetrazione cutanea e possono anche aumentare la sensibilizzazione, poiché l'ambiente chimico può influenzare sostanzialmente il potenziale di sensibilizzazione di ciascun ingrediente [22].

### **Area di applicazione**

Alcune zone della pelle presentano una maggiore sensibilità rispetto ad altre (ad esempio: le palpebre). Una crema applicata su tutto il viso può provocare una reazione allergica visibile solo sulle palpebre. Oltre a questo, esistono diversi tipi di dermatite come: "dermatite ectopica" - che si verifica quando l'allergene viene trasferito, attraverso le mani, in una zona più sensibile della pelle; "dermatite aerea" - nel caso di allergeni volatili; "dermatite del coniuge" - la cui causa è il prodotto cosmetico utilizzato dal partner, che in concentrazioni minime può raggiungere alla persona con sensibilità; dermatiti che compaiono solitamente su porzioni della pelle, considerate "sensibili": palpebre, labbra, collo. Altre aree della pelle possono presentare un rischio di reazioni allergiche a causa del fatto che sono chiuse o

"bloccate", come la pelle dell'ascella o la regione anogenitale. La reazione allergica in queste aree tende ad essere persistente, a volte anche per settimane dopo il primo contatto con l'allergene. Ciò è dovuto a diversi fattori: innanzitutto, alla contaminazione residua degli indumenti che sono a contatto con le zone indicate, e secondariamente, a causa della maggiore penetrazione, insieme all'occlusione e all'attrito, che possono portare alla formazione di un serbatoio, da cui l'allergene viene rilasciato continuamente [22].

### **Condizione della pelle**

Quando si parla della condizione della pelle, si intende soprattutto il caso quando la pelle è stata danneggiata. La pelle danneggiata è la condizione della pelle che ha una barriera danneggiata e, durante l'applicazione di un prodotto, questa condizione aumenterà la penetrazione delle sostanze e, proporzionalmente, la possibilità di una reazione allergica. L'esempio più appropriato potrebbero essere i prodotti per la cura della pelle molto secca e atopica.

Un altro esempio potrebbe essere il caso di persone che hanno già una condizione esistente come la dermatite seborroica o un'altra condizione eczematosa, che potrebbe essere peggiorata o anche imitata [22].

### **Tempo di contatto**

La nozione di tempo di contatto si riferisce al tempo durante il quale il prodotto cosmetico interagisce con la pelle. Distinguiamo due categorie di prodotti, i prodotti "leave-on" - che rimangono sulla pelle ed i prodotti "rinse-off" - che vengono risciacquati, praticamente subito dall'applicazione. A causa di questa classificazione, la legge indica concentrazioni diverse per entrambe le tipologie di prodotti, ma non possiamo escludere questo fattore, perché, anche nel caso dei prodotti a risciacquo, può rimanere un film sottile sulla pelle, che permette agli ingredienti di penetrare. Una particolare attenzione, in questo caso, hanno le salviettine bagnate, a causa dell'elevata quantità di conservanti e profumi aggiunti, che possono diventare allergeni e provocare una reazione [22].

### **Frequenza di applicazione e l'effetto cumulativo**

Un altro fattore che può aumentare il rischio di effetti avversi è l'uso giornaliero (o abbastanza frequente) di prodotti cosmetici che possono accumularsi sulla pelle. Per una singola applicazione del prodotto cosmetico, un allergene può avere una concentrazione troppo bassa per scatenare una reazione allergica, ma quando si aumenta la frequenza di applicazione o, ad esempio, quando si utilizzano più prodotti con lo stesso allergene nella composizione, si risulta sicuramente in una reazione allergica. Ad esempio, i consumatori che preferiscono un'unica marca di prodotti cosmetici sono soggetti a un rischio maggiore, perché l'azienda cosmetica presto utilizzerà gli stessi componenti per i suoi prodotti [22].

### 3.2. LA PELLE SENSIBILE

Quando si usa il termine pelle sensibile, si riferisce a una moltitudine di sensazioni spiacevoli, seppure soggettive, che si provano quando la pelle entra in contatto con i vari prodotti e, generalmente, con l'ambiente. Il termine di pelle sensibile non è un termine esatto e, inoltre, la sua definizione cambia costantemente. Un'altra specificità della pelle sensibile è il fatto che questa caratterizzazione della pelle è spesso priva dei classici sintomi irritativi e della risposta immunologica [23].

I consumatori con pelle sensibile descrivono una varietà di reazioni sensibili, come sensazioni di bruciore, formicolio, prurito, secchezza, ecc. Questo tipo di reazioni non sono permanenti, sono di debole intensità e non accompagnati da una risposta dermatologica visibile, ma rivestono grande importanza nella scelta del prodotto cosmetico [24]. Il 78% dei consumatori con pelle sensibile hanno evitato determinati prodotti, a causa di esperienze precedenti e, di conseguenza, di sensazioni spiacevoli [25]. Questo fatto ha portato l'industria cosmetica ad investire in studi di pre-marketing, al fine di garantire la presenza sul mercato di prodotti privi di potenziale irritante.

**Tabella 3.1 Segni e sintomi riportati, attribuiti alla pelle sensibile [24]**

Sintomi	Segni
Bruciore	Escoriazione
Prurito	Ipercheratosi
Dolore	Lichenificazione
Formicolio	Papule
Sensazione pungente	Eritema
Solletico	Vesciche
	Xerosi

**Tabella 3.2 Fattori contribuenti alla pelle sensibile [24]**

Fattori specifici di contatto	Fattori ambientali o/e interni
Deodoranti, antiperspiranti	Il freddo/calore
Tessuti	Aria secca
Prodotti cosmetici per il viso	Fluttuazioni ormonali
Prodotti per i capelli	Umidità
Detersivi per la casa	Inquinamento
Prodotti per mestruazione	Stress
Profumi	Cibo piccante
Saponi	Il sole, vento
Prodotti per la protezione solare	Cambio di temperature

Sebbene la maggior parte delle segnalazioni di consumatori con pelle sensibile descrivano solo manifestazioni sensoriali di irritazione, senza segni oggettivi di reazione allergica, esiste

una possibile teoria che classifica la pelle sensibile come una sottocategoria clinica delle classiche irritazioni dermatologiche. Alcuni studi hanno dato una base a questa teoria: ad esempio, uno studio con 32 persone, a cui era stata precedentemente diagnosticata una pelle sensibile (senza manifestazioni cliniche) rispetto al gruppo di controllo di pazienti, con pelle normale, è stato scoperto che le persone diagnosticate con pelle sensibile sono molto più suscettibili agli irritanti tradizionali (10 volte) e di tre volte più probabile di avere reazioni agli allergeni cosmetici [26]. Le persone con pelle sensibile hanno mostrato, comunque, una tendenza ad avere una minore produzione di sebo e una tendenza alla pelle secca.

È particolarmente importante di conoscere se una persona ha la pelle sensibile, a causa dell'esistenza dell'ipotesi, secondo cui la pelle sensibile è strettamente correlata all'allergia e alla pelle atopica. Questo è dovuto, soprattutto a causa che l'allergia di contatto e la sensibilità cutanea hanno lo stesso meccanismo di induzione citochinica ed anche il fatto che la densità dei nervi cutanei è maggiore nella pelle sensibile che nella pelle normale. Uno studio epidemiologico condotto in Gran Bretagna su 2.368 persone, ha indicato che l'incidenza delle caratteristiche della pelle atopica è molto più elevata nelle persone con pelle sensibile [27].

Un altro studio, basato sulla valutazione delle risposte di 1039 individui, di cui l'83,6% donne, ha portato alla conclusione che coloro che sostengono di avere la pelle sensibile hanno 5 volte più probabilità di riferire allergie dermatologiche diagnosticate e più probabilità di 3,5 volte per avere genitori con pelle sensibile [28].

Questa correlazione tra la pelle sensibile e l'insorgenza di reazioni allergiche da contatto o dermatite atopica è importante per l'industria cosmetica. Certamente esiste comunque la necessità di comprendere meglio il fenomeno della pelle sensibile, da un punto di vista scientifico. Allo stesso tempo, quanto conosciuto finora, ha portato a quello che il segmento industriale dei prodotti per pelli sensibili sia in continua crescita, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei consumatori ed evitare l'ulteriore insorgenza di altre malattie dermatologiche, che potrebbero verificarsi dopo la composizione dei prodotti.

### 3.3. DERMATITE DA CONTATTO

La dermatite da contatto è una condizione infiammatoria della pelle, derivante dal contatto diretto con sostanze estranee [29]. Può essere la conseguenza dell'azione di fattori esterni, come sostanze irritanti o allergeni.

I termini "dermatite" ed "eczema" sono spesso usati in modo intercambiabile per descrivere un'infiammazione della pelle. Tuttavia, c'è una differenza tra loro. Clinicamente parlando, la dermatite si presenta in un'ampia gamma, dalla fase acuta con eritemi e comparsa di vesciche, alla fase cronica con comparsa di squame. Eczema è un termine che usiamo maggiormente per la fase finale dell'infiammazione, accompagnata da ispessimento della pelle e lichenificazione. Un sintomo comune e quasi sempre presente è il prurito [30].

A sua volta, la dermatite da contatto si divide in due tipologie:

- Dermatite irritativa da contatto (DIC);
- Dermatite allergica da contatto (DAC) [30].

### **3.3.1. L'epidemiologia della dermatite da contatto**

Si stima che la dermatite da contatto colpisca circa il 15% della popolazione adulta nel corso della loro vita e rappresenti il 4-7% di tutte le consultazioni dermatologiche [30][31]. La dermatite localizzata sulle mani è considerata la presentazione clinica più comune della dermatite da contatto, seguita dalla dermatite del viso e dei piedi. Forme meno comuni sono la DAC causato dall'esposizione a sostanze chimiche per via aerea (ad esempio vernici) o la DAC causato da una sensibilizzazione sistemica dovuta all'inalazione o all'ingestione dell'allergene, che può provocare una forma più sviluppata di dermatite [31].

L'epidemiologia di entrambe le forme di dermatite (allergica e irritante) dipende dall'ambiente di lavoro della persona, stilo di vita e dallo sviluppo tecnologico [31]. Rispetto alla DAC, la forma più comune è la DIC; ma la DAC ha una prognosi più sgradevole, se l'allergene non viene identificato ed evitato. Esistono una moltitudine di fattori che danno dati diversi riguardo all'epidemiologia della dermatite.

L'incidenza di dermatite da contatto in dipendenza del sesso è abbastanza semplice. Dato che le donne vengono sottoposte a patch test più spesso, anche loro hanno risultati positivi rispetto agli uomini [32]. In più, oltre al fattore di genere, c'è anche quello occupazionale e ambientale: le donne sono, principalmente, le consumatrici che utilizzano più spesso i prodotti cosmetici e per questo motivo sono più esposte ai rischi.

L'incidenza in dipendenza di età e un'altra categoria in quale si può notare dati significativi. I bambini, in quali per molto tempo, la dermatite in questa categoria è stata considerata un caso raro. Con lo sviluppo dell'industria e delle tecnologie, si è verificato anche un aumento della prevalenza della dermatite nei pazienti/consumatori pediatrici [33][34].

Solitamente la dermatite o l'eczema possono persistere per lunghi periodi nella vita di una persona, compromettendone la qualità di vita e le sue conseguenti decisioni. La dermatite da contatto diventa un problema doloroso che colpisce, in particolare, gli anziani, a causa della compromissione della funzione di barriera epidermica e della rallentata capacità di recupero: queste due cause aumentano l'affinità verso allergeni e sostanze irritanti [34][35].

Un altro fattore che può fornire dati diversi riguardo all'epidemiologia delle dermatiti è l'etnia. Le persone di razza africana sono meno suscettibili alla sensibilizzazione da allergeni meno potenti e hanno una minore incidenza di dermatiti. Questo si spiega con il fatto che i componenti lipidici dello strato corneo hanno una struttura e un posizionamento molto più compatti, il che si traduce in un miglioramento della funzione di barriera [36]. Il fattore etnologico è un fattore endogeno, che ha dato origine alla teoria secondo cui le persone di

razza africana sono meno sensibili agli allergeni, e quelle di razza asiatica sono più reattive delle persone di origine caucasica. Ma i dati argomentativi di questa teoria raramente raggiungono significatività statistica, pertanto essa resta solo una teoria, che però non può essere ignorata [37].

Il sesso, età e l'etnia sono fattori endogeni che possono influenzare la comparsa e presenza della dermatite. Comunque, esistono una moltitudine di fattori esogeni. Quasi il più importante fattore nel giorno presente è l'utilizzo dei prodotti cosmetici.

I dati epidemiologici della dermatite da contatto conseguente all'uso di prodotti cosmetici si basano sulle reazioni avverse segnalate dai consumatori, comprese quelle senza alterazioni o segni morfologici.

Un sondaggio condotto in Turingia, Germania, ha concluso che il 36% delle 208 persone coinvolte nello studio hanno riportato reazioni avverse ai prodotti cosmetici, di cui il 75% erano donne. L'esame clinico ha evidenziato che la maggior parte degli effetti avversi riportati sono di natura irritante, localizzati principalmente sul viso, compresa la zona periorbitale [38].

Un altro studio ha portato conclusioni simili. Il 5,9% dei 5202 pazienti con possibile dermatite da contatto hanno avuto reazioni ai prodotti cosmetici. Il patch test ha classificato queste reazioni come segue: 1,46% reazioni irritanti, mentre il 3,0% è stato classificato come DAC. Più del 50% dei casi aveva come causa delle reazioni l'uso di shampoo o sapone [39]. In Svezia, secondo le segnalazioni di reazioni avverse (da parte dell'Agenzia svedese per i prodotti medici), la causa dell'irritazione era l'uso di creme idratanti, prodotti per la cura dei capelli e smalto per le unghie [38].

Poiché la maggior parte dei consumatori, a seguito di una reazione avversa ai prodotti cosmetici, ferma immediatamente l'uso, è molto complicato registrare questi casi in modo obiettivo. Si può solo assumere che la prevalenza delle reazioni allergiche ai cosmetici sia ancora sottostimata.

### **3.3.2. Meccanismo patologico della dermatite di contatto.**

La patologia della dermatite di contatto è un processo complesso. Nel meccanismo patologico si possono distinguere tre fasi:

1. Fase di induzione (sensibilizzazione)
2. Fase effettrice (trigger)
3. Fase risolutiva

La prima fase, la sensibilizzazione, nel caso della DAC, inizia quando la persona è esposta all'antigene a basso peso molecolare, che, a sua volta, formando un legame con un portatore più grande, provoca una reazione allergica. L'antigene a basso peso molecolare è chiamato



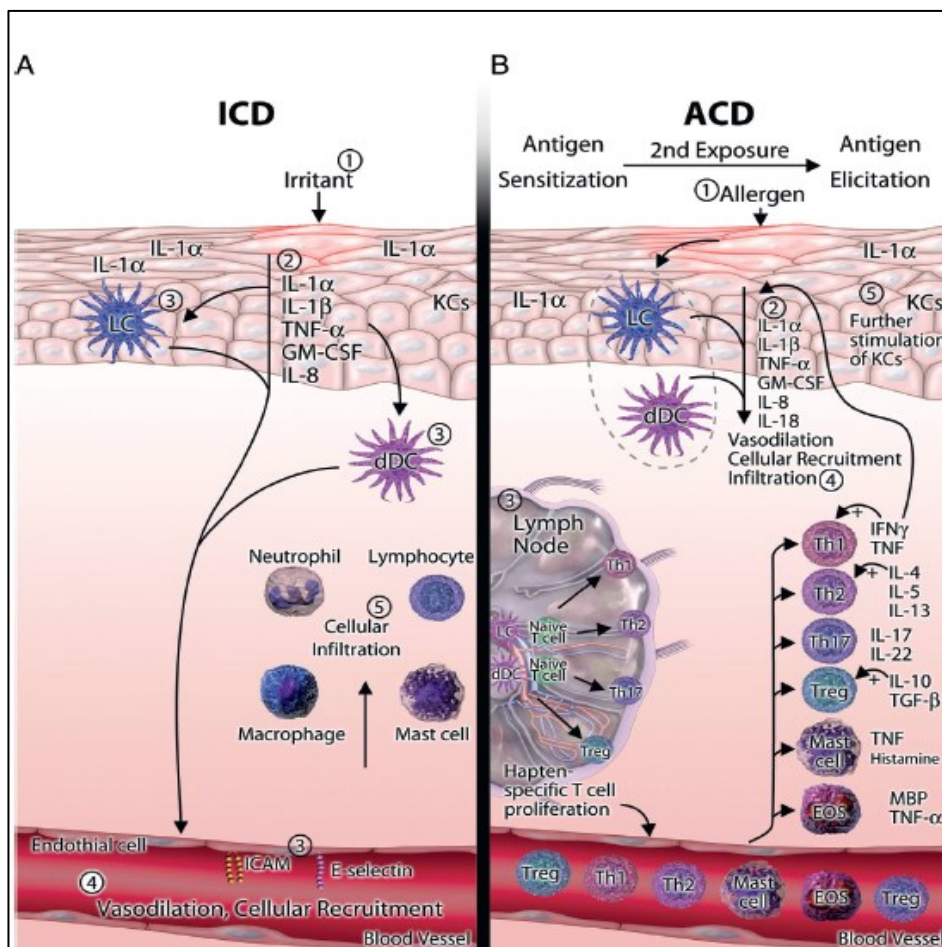
apteno. Questi non sono immunogeni, ma insieme con le proteine epidermiche o altri trasportatori, possono generare determinanti antigenici [39]. La sensibilizzazione riflette principalmente la risposta delle cellule T e si verifica, con elevata frequenza, in caso di pelle danneggiata da DIC, dopo il contatto con l'allergene [30].

La prima fase dura dai 10 ai 15 giorni. Agendo sui recettori del sistema immunitario innato, la maggior parte degli apteni induce un'inflammatione locale. In questo modo si attiva l'immunità innata e si provoca la produzione di mediatori da parte delle cellule. I mediatori, a loro volta, sono in grado di indurre l'impegno, la migrazione e l'attivazione delle cellule cutanee antigeniche, che formano una rete densa su tutta la superficie della pelle. Oltre a queste cellule antigeniche, i mediatori circolanti vengono reclutati dal circuito sanguigno della pelle e, localmente, differenziati in cellule dendritiche. Una volta attivate, le proteine aptenate migrano dalla pelle all'area paracorticale dei linfonodi, con successivo riconoscimento delle proteine aptenate da parte di cellule T specifiche. Avviene la loro proliferazione e rilascio nel circuito libero, con il ricircolo in diversi tessuti, compresa la pelle. La fase si considera conclusa, quando l'organismo dell'individuo è pronto a dare una risposta positiva alla DAC [39].

La fase effettrice inizia quando si verifica un contatto ripetuto della pelle con l'allergene e provoca la manifestazione clinica della DAC. Viene effettuato il riconoscimento da parte delle cellule T, specificatamente sensibilizzate all'apteno, e la produzione di citochine, con l'attivazione della cascata infiammatoria [40]. La risposta avviene entro 72 ore dal contatto ripetuto.

Alla fine, avviene la fase di risoluzione, durante la quale la risposta infiammatoria scompare gradualmente, dopodiché ricompare. Questa fase è dovuta a meccanismi di regolazione passiva, ad esempio: la scomparsa dell'apteno dall'epidermide, nonché a processi attivi come l'intervento di cellule T specifiche [39].

La DIC è causata dall'effetto tossico diretto della sostanza irritante sui cheratinociti epidermici, che provoca il deterioramento della funzione di barriera della pelle, causando la risposta immunitaria da parte del sistema immunitario innato. La sostanza irritante può essere tossica attraverso un'azione diretta sui cheratinociti epidermici, oppure attraverso un meccanismo indiretto, producendo la rottura della barriera epiteliale attraverso la perdita di lipidi. Il deterioramento cronico alla barriera, dovuto all'esposizione ripetuta alla sostanza irritante, provoca la risposta immunitaria con il rilascio di citochine. Queste citochine attivano le cellule Langerhans, le cellule dendritiche e le cellule endoteliali. Successivamente vengono coinvolti anche i neutrofili, i linfociti, i macrofagi e i mastociti, causando l'inflammatione della pelle (figura 3.1) [40].

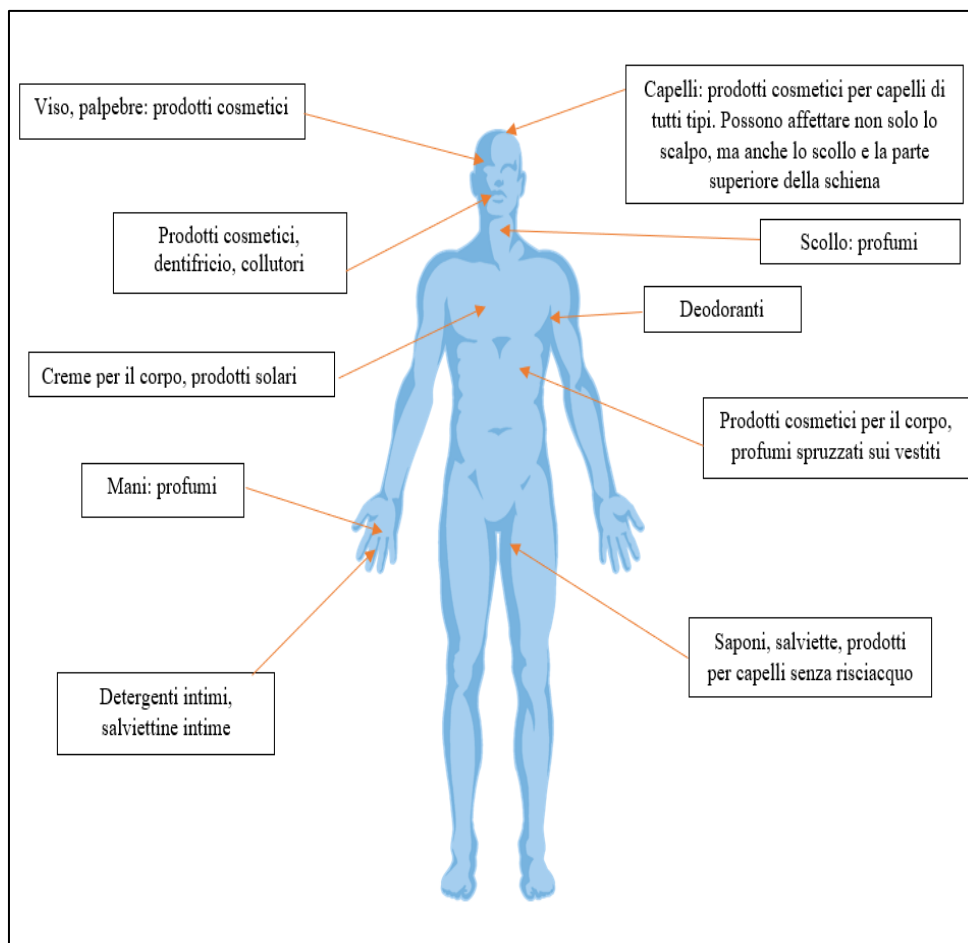


**Figura 3.1** Risposta immunitaria nel meccanismo patologico della dermatite da contatto DIC (A) ed DAC (B) [40]

### 3.3.3. Dermatite di contatto e altre condizioni della pelle provocati da profumi e fragranze

I profumi utilizzati nei prodotti cosmetici sono l'allergene più comune che causa la DAC: secondo la maggior parte degli studi, la dermatite da contatto causata da *cinnamal*, *geraniolo*, *isoeugenolo*, *eugenolo* è al secondo posto, dopo la dermatite da contatto causata dal nichel. La prevalenza della dermatite da contatto è maggiore nelle persone di età superiore ai 40 anni (anche se non si escludono altre età), soprattutto nelle donne, a causa della più frequente esposizione agli allergeni (utilizzo di più prodotti cosmetici). L'età critica per le donne è di 60 anni e per gli uomini di 70 anni [41].

Molto diffusa è anche la localizzazione anatomica della DAC, causata dai cosmetici con profumi, a causa della moltitudine di prodotti utilizzati. (figura 3.2)



**Figura 3.2 I siti anatomici possibili della DAC e fonti di esposizione [41]**

*Zona periorbitale e orale:* la zona periorbitale comprende principalmente la zona delle palpebre, con possibile diffusione alle zone vicine - la particolarità è che evita la zona delle sopracciglia. È una zona sensibile e suscettibile a reazioni allergiche e le fragranze sono uno degli allergeni più comuni. L'area orale comprende l'area delle labbra e cavità orale - con DAC causata da prodotti per l'igiene dentale e prodotti di trucco [41][42].

*Mani:* a seguito di uno studio che ha coinvolto 658 pazienti con eczema alle mani, sono state identificate 67 reazioni positive a una o più fragranze. I più frequenti erano: citral, HICC (hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde) e limonene [41][43].

*Zona ascellare:* in quest'area, molto spesso, la DAC è causata dall'uso di deodoranti [45]. Può essere una forma più intensa a causa di diversi fattori: applicazione frequente di deodorante e il suo accumulo; la presenza di astringenti come l'Aluminium, ecc. Un sondaggio condotto su 46 deodoranti ha mostrato che le fragranze più frequentemente utilizzate nei deodoranti sono: limonene, HICC, geraniolo e linalolo [41][44].

*Zona ano-genitale:* le fonti di esposizione in questa zona sono le salviette intime bagnate, i detergenti intimi e generalmente, i saponi [45]. Uno studio che ha incluso 575 pazienti con sintomi nella zona anogenitale, dopo patch test ha evidenziato una percentuale del 11,6% di

allergie al Fragrance Mix 1 (cinnamal, cinnamyl alcool, amyl cinnamal, evernia prunastri - oak moss, geraniol, Hydroxy -citronellal, isoeugenol, eugenolo) e l'11,2% delle allergie al balsamo del Perù [46].

#### **3.3.4. Principi di diagnosi per la dermatite da contatto**

Il processo di diagnosi di una dermatite da contatto, soprattutto se causata da un prodotto cosmetico, comprende una moltitudine di azioni che devono essere intraprese per un risultato efficace. Il primo passo per stabilire una diagnosi è un esame approfondito di tutte le condizioni e le esposizioni che potrebbero portare al contatto con un allergene o una sostanza irritante. Qui verranno inserite una moltitudine di domande riguardanti gli aspetti della vita quotidiana, al fine di identificare potenziali allergeni; esame della posizione anatomica dell'eruzione, ecc. Allo stesso tempo, in questa fase verranno identificate ed escluse le diagnosi dermatologiche non allergiche. Il passo successivo è quello che rappresenta azioni con uno scopo ben definito nel rilevare la dermatite e i fattori provocatori: indicare un patch test per risultati più accurati [41].

La dermatite da contatto è caratterizzata da un modello polimorfico di infiammazione cutanea, da acuta a cronica. La DIC presenta un'ampia varietà di sintomi: da una forma lieve di secchezza o arrossamento della pelle, all'ustione caustica acuta. I sintomi dipendono generalmente dalla natura della sostanza irritante, dal tempo di contatto e dalla superficie affetta.

Nel caso della DAC, le prime manifestazioni comprendono solitamente un eczema acuto, di gravità variabile.

La pelle infiammata, caratterizzata da eritema, edema, vesciche, desquamazione e/o lichenificazione, può essere il risultato di una forma combinata di DAC e DIC [30].

Il diagnostico di dermatite da contatto diventa un problema ancora più difficile nel caso di persone con pelle atopica o allergiche ad alcuni allergeni.

Le caratteristiche cliniche sono, di solito, abbastanza evidenti, per una corretta diagnosi. Tuttavia, per fare una diagnosi definitiva è obbligatorio un test adeguato. In alcuni pazienti, quando avviene la differenziazione tra DAC, DIC e dermatite atopica, la diagnosi non incontra grandi difficoltà e non necessita di ulteriori test [30]. Nella maggior parte dei casi, comunque, si tratta di situazioni complesse e il ruolo della DAC, della DIC o della dermatite atopica può essere determinato solo dopo i test. La diagnosi differenziale rappresenta uno dei problemi più complicati, a causa della somiglianza della maggior parte dei sintomi [47][48].

Pertanto, il passo successivo dopo un'anamnesi rigorosa, è indicato il patch test. Questo permette di scoprire l'origine dell'eczema che non risponde al trattamento o peggiora immediatamente dopo l'interruzione del trattamento. Il test è necessario in particolare, se si

sospetta una DAC. Essenzialmente, i patch test consentono di confermare la natura e l'eziologia della dermatite da contatto.

Allo stesso tempo, il patch test è consigliato anche ai pazienti affetti da diversi eczemi, considerati endogeni. Ciò è dovuto al fatto che in molti casi la DAC può peggiorare la dermatite già esistente ed è assolutamente necessario un test rigoroso [30][49].

**Tabella 3.3 Le caratteristiche cliniche della DIC e della DAC e alcuni criteri di diagnostica differenziale [50]**

	DIC	DAC
<b>Lo sviluppo clinico [50]</b>	La DIC acuta può manifestarsi immediatamente dopo il primo contatto (soprattutto con sostanze fortemente irritanti). Le lesioni compaiono entro pochi minuti o poche ore dal contatto, ma non sono escluse anche le reazioni tardive [50].	Per manifestarsi, è necessaria un'esposizione ripetuta. Le lesioni cliniche compaiono dopo il contatto ripetuto con l'antigene delle cellule T già sensibilizzate. Le lesioni compaiono entro 24-72 ore dall'ultimo contatto, ma non è escluso uno sviluppo precoce (da 5 ore) o tardivo (fino a 7 giorni) [50].
	Le reazioni della DIC sono caratterizzate dal fenomeno "decrecendo". La reazione raggiunge rapidamente il suo punto massimo di sviluppo e poi comincia la guarigione [50].	Le reazioni della DAC sono, però caratterizzate dal fenomeno "crescendo" e la risoluzione può essere molto più lenta [50].
<b>Morfologia [50]</b>	La DIC acuta può includere eritema e edema, talvolta vescicole, bolle o pustole. Si possono riscontrare anche necrosi o ulcerazioni [50].	Pustole, necrosi ed ulcerazioni sono molto rare [50].
	La DIC subacuta o cronica è caratterizzata da ipercheratosi, screpolature, aspetto smaltato o scottato della pelle [50].	La formazione di vescicole intense può indicare una DAC, ma può non essere presente nella forma cronica [50].
	Di solito, le lesioni sono strettamente circoscritte entro i limiti della superficie di contatto e	Le lesioni cliniche sono più forti sulla superficie di contatto, ma sono molto poco definite. Si può riscontrare anche una

	non si presentano lesioni sparse su ampie superfici [50].	disseminazione della dermatite con allargamento della superficie danneggiata [50].
<b>Sintomi</b> <sup>[50]</sup>	DIC acuta: bruciore, sensazione di pizzicore, dolore. Nel caso della forma cronica può essere presente anche prurito [50].	Il sintomo più importante della DAC è il prurito [50].

## ***IV. DIAGNOSI DELLA DERMATITE DI CONTATTO. PATCH TESTING.***

I patch test sono i test essenziali scelti da allergologi e dermatologi per confermare la diagnosi di dermatite da contatto. Ad oggi rappresentano l'unico metodo in grado di confermare o escludere la diagnosi di dermatite allergica da contatto e identificare il fattore eziologico. Pertanto, è estremamente importante comprendere la metodologia ed i principi di questi test, al fine di ottenere risultati validi e oggettivi. Inoltre, è importante anche per offrire al paziente una consulenza adeguata, soprattutto perché la cura e la prevenzione della recidiva della dermatite dipendono, innanzitutto, dall'evitamento dell'esposizione all'allergene responsabile [51].

Per la prima volta, la procedura del patch test fu stabilita da Josef Jadassohn (1895). Lui l'ha descritta come uno strumento diagnostico. Essendo professore all'Università di Breslavia, ha studiato le reazioni tardive di ipersensibilità agli agenti del mercurio. Fu anche il primo a segnalare un paziente con una reazione eczematosa al mercurio. Successivamente, uno dei suoi studenti, Bruno Bloch, ampliò il progetto clinico e sperimentale di Jadassohn e finì per descrivere la procedura di classificazione delle reazioni ai patch test [52].

Ulteriormente, Paul Bonnevie, professore di medicina del lavoro a Copenaghen, ha avviato lo studio sulle allergie da contatto con l'aiuto di un reparto di 21 allergeni. Questa divisione può essere considerata il primo tentativo nella procedura di patch testing [52][53].

Gli anni '50 furono il periodo in cui i dermatologi e le cliniche specializzate dovettero standardizzare la procedura e l'interpretazione. Nel 1962 fu costituita la Commissione scandinava per la standardizzazione dei patch test. Dal quel momento, sono stati compiuti progressi significativi nella standardizzazione dei test, compreso lo sviluppo di procedure di base, con ulteriori serie di allergeni. Nel 1977 è stato riportato un elenco internazionale di allergeni di riferimento: 20 allergeni. Questo elenco è continuamente aggiornato.

Dopo aver eseguito un patch test e aver letto i risultati, lo specialista fornirà al paziente le informazioni necessarie, con una descrizione generale delle sostanze responsabili dell'insorgenza della dermatite da contatto, informazioni su come evitare il contatto con queste sostanze e quali sostanze alternative potrebbero utilizzare, se possibile [51].

### **4.1. INDICAZIONI**

I patch test sono test diagnostici in vivo, indicati in caso di sospetta dermatite da contatto, con lo scopo principale di identificare l'allergene. Sono indicati anche in altre forme di dermatiti, ad esempio nelle allergie secondarie a vari apteni o in alcune forme di reazioni avverse ai farmaci [51]. In generale, i patch test hanno l'obiettivo di riprodurre una reazione eczematosa su piccole superfici cutanee, applicando l'allergene sulla pelle intatta, sotto occlusione, del paziente allergico. Così, la fase effettiva di una reazione di ipersensibilità ritardata viene visualizzata in vivo [50].

La garanzia dell'efficacia diagnostica nel caso di un patch test si basa su ulteriori principi:

- L'applicazione del test deve essere diretta da specialisti qualificati ed esperti;
- Corretta selezione degli allergeni;
- Preparazione, applicazione e corretta rimozione dei cerotti;
- Lettura e corretta interpretazione dei risultati [51][54].

Essendo un test che fornisce informazioni oggettive sulle allergie da contatto, ha importanza socioeconomica e dimostra che conoscere la presenza o l'assenza di allergie da contatto è essenziale per evitare conseguenze mediche [55]. Pertanto, il patch test è indicato per le seguenti categorie di pazienti:

1. Pazienti con dermatite eczematosa e pruriginosa periodica, clinicamente sospettata ad essere dermatite da contatto, in particolare per i pazienti esposti a un determinato ambiente lavorativo. In questi casi, il patch test consente di determinare l'allergene responsabile tra una moltitudine di possibili allergeni e di determinare la sicurezza dei materiali per il paziente [53].
2. Peggioramento di altre dermatiti, in particolare psoriasi, eczema endogeno o ulcere alle gambe, dove deve essere esclusa una dermatite da contatto sovrapposta [53].
3. Eruzioni cutanee successive alla somministrazione di medicinali [53].
4. Eruzioni sulle mucose (stomatite, rinite, congiuntivite, genitali) [53].
5. Impianti [53].

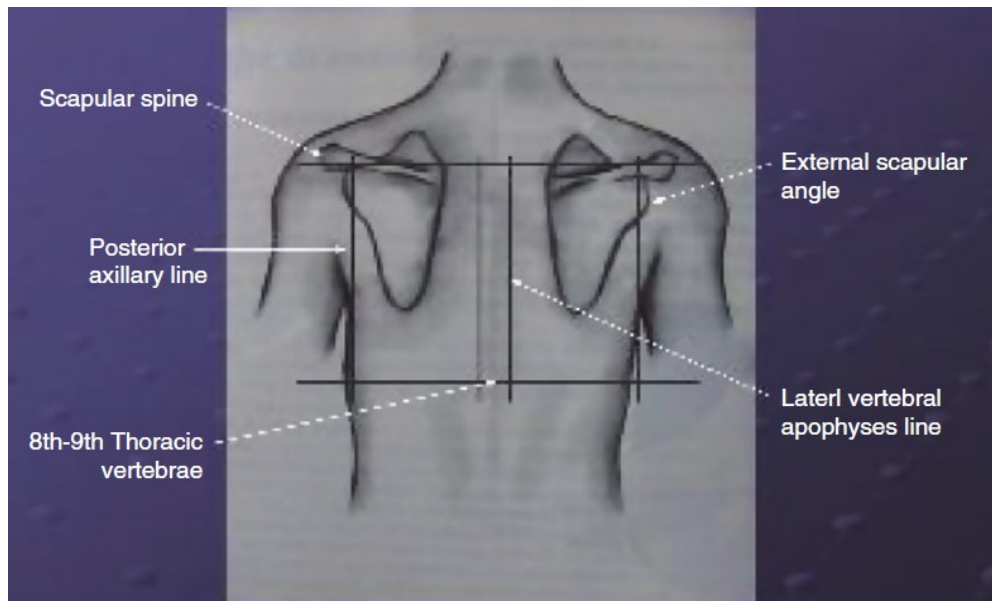
Allo stesso tempo, indicando l'applicazione di un patch test, ci sono alcuni ragionamenti che devono essere presi in considerazione:

- Di fondamentale importanza è l'applicazione del patch test sulla pelle intatta. È una regola generale, che mira ad evitare risultati falsi positivi [50].
- L'interazione tra farmaci e patch test: corticosteroidi topici, antistaminici, immunomodulatori vengono solitamente esclusi nel periodo in cui si effettua il patch test, dato che ognuno di questi farmaci può portare a risultati falsi negativi o, in generale, a risultati errati ed incompleti [56].
- Gravidanza: sebbene non esistano dati concreti che indichino che la quantità di allergeni assorbiti dal test possa influenzare il feto, tuttavia, come regola generale, l'indicazione e l'applicazione del patch test durante gravidanza non è gradita (in alcuni casi, anche per le donne che allattano) [50].
- Bambini: generalmente, il patch test nei bambini ha la stessa metodologia utilizzata negli adulti. Dal punto di vista della sicurezza, la maggior parte dei professionisti ritiene che non ci siano problemi nell'applicarlo ai bambini, ad eccezione di una caratteristica tecnica, più precisamente, a causa dell'area di applicazione limitata [57]. Oltre a questo, sono anche discussioni sulla concentrazione di allergeni da utilizzare. Alcuni autori



sostengono l'opinione che sia opportuno utilizzare concentrazioni inferiori rispetto al patch test negli adulti, ma non esistono dati concreti che ne suggeriscono la necessità, a parte il fatto che la frequenza delle reazioni irritanti nei bambini è maggiore [58].

- Zona cutanea testata: la zona più comoda, preferita dagli specialisti, è la parte superiore della schiena. In caso di un numero limitato di allergeni (es.: ripetizione del test) viene accettata anche la parte superiore del braccio. I test sulla parte bassa della schiena o sugli avambracci possono generare risultati falsi negativi (figura 4.1) [51].



**Figura 4.1** Le zone della pelle per l'applicazione del patch test [51]

- Condizione della pelle: in caso di zone pelose è consigliabile rimuovere i peli uno o due giorni prima dell'applicazione, perché il contatto tra la pelle e l'allergene può peggiorare. È inoltre importante ricordare che, in caso di pelle seborroica, è preferibile trattare con etanolo o altro solvente, e l'applicazione deve avvenire dopo la sua evaporazione [50].
- Responsabilità del paziente: un fattore molto importante per risultati oggettivi. I pazienti devono essere informati su ciò che è necessario per raggiungere lo scopo del test: evitare di bagnare la zona testata, irradiazioni, esercizio fisico eccessivo e, non ultimo, rilevare sintomi come fastidio o prurito [50].

#### 4.2. TIPI DI SISTEMA PER IL PATCH TEST

Esistono due tipologie di patch test utilizzabili: il sistema originale - dove è necessario preparare il test e il sistema pronto per l'uso - in cui è necessario rimuovere la membrana protettiva prima dell'applicazione [53].

#### 4.2.1. Il sistema originale

In questo tipo di sistema, gli allergeni, cerotti e strisce vengono forniti separatamente. Il cerotto può essere con la presenza di camere in cui l'allergene è messo nel solvente corrispondente. Vengono utilizzati diversi tipi di fotocamere: solitamente sono rotonde, in alluminio; o quadrate in plastica inerte. Il cerotto viene applicato utilizzando le strisce, che mirano a stabilizzare il dispositivo, soprattutto in condizioni climatiche calde con elevata umidità [53].

Gli allergeni sono sostanze con potenziale allergico, ma non tutte le sostanze sono disponibili per essere utilizzate come apteni. I primi allergeni standardizzati furono prodotti e commercializzati nel 1970 dalla società Trolab, Danimarca. Oggi gli apteni sono forniti da diverse aziende e vengono utilizzati sia per i test sugli adulti che per quelli pediatrici [51]. La maggior parte degli allergeni si trovano in forma dispersa nella vaselina (la vaselina è considerata una delle forme più pure di veicolo). Questa è considerata inerte quando applicata sulla pelle, ma può essere responsabile di alcuni casi eccezionali di reazioni irritanti. Alcuni allergeni non possono essere dispersi nella vaselina a causa della loro instabilità chimica, per questo motivo si trovano sotto forma di soluzioni acquose (es: formaldeide, cocamidopropil betaina, benzalconio cloruro, ecc.) o disciolti in etanolo al 70% (es: idrocortisone -17- butirato). I veicoli liquidi hanno il loro vantaggio, dovuto alla possibilità di una più facile penetrazione nella pelle, ma hanno altri punti critici, come il fatto che il solvente può evaporare, fatto che porta ad un dosaggio errato e, inoltre, le soluzioni devono essere preparate al momento [50].

L'elenco degli apteni con significato clinico è in continua evoluzione, in base dell'esposizione della popolazione, della prevalenza della dermatite da contatto, ecc. e richiede un aggiornamento continuo dal punto di vista normativo e professionale. Con l'entrata in vigore del Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n. 178, attuazione della Direttiva europea 89/343/CEE, gli allergeni per uso terapeutico diagnostico - compreso il patch test - sono stati classificati come medicinali. Conseguentemente, sono destinati alla vendita e all'uso ed è necessaria l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Contestualmente, per evitare carenze dei medicinali necessari, è stato pubblicato il Decreto del Ministero della Sanità 13 dicembre 1991 (D.M. 1991) "Disposizioni sui radiofarmaci e sugli allergeni", che ha consentito alle aziende di mantenere la commercializzazione e l'utilizzo di allergeni già utilizzati prima del 1° ottobre 1991. Il processo normativo delle sostanze allergeniche è in continuo lavoro, al fine di dare la possibilità del rilascio dell'AIC degli allergeni. Al momento è in corso il processo di valutazione tecnico-scientifica dei dossier depositati per i prodotti ammessi, per il rilascio dell'AIC. Tuttavia, fino al completamento di questa fase, l'elenco degli allergeni attualmente accettati per il processo di valutazione rimane nella categoria "ope legis". Comunque, anche la possibilità di utilizzare allergeni "ope legis" e quelli con AIC, non può coprire la reale necessità di un elenco ampio di allergeni per l'attività diagnostica in dermatologia, considerando le attuali

conoscenze. Per coprire la criticità nell'attività dermatologica e la carenza degli apteni necessari, è stata pubblicata e adottata la determinazione AIFA DG n. 1334/2021, con la quale è stato introdotto un elenco di apteni e ne è stato consentito l'utilizzo temporaneo per le quelle sostanze che non hanno un analogo corrispondente nella categoria "ope legis" o non hanno l'AIC [59]. Questo elenco rappresenta un metodo flessibile per coprire le esigenze crescente nell'ambiente diagnostico della dermatologia allergica e nell'ambiente merceologico, a causa della continua introduzione di nuove sostanze sensibilizzanti. L'elenco ha una struttura che caratterizza tutti gli apteni ammessi all'uso clinico sul territorio nazionale, indicando concentrazione, solvente e numero CAS ed è suddiviso in diverse categorie:

1. SERIE BASE adulti [59].
2. SERIE BASE pediatrica [59].
3. SERIE INTEGRATIVE (cosmetici, odontoiatrica, ortopedica, parrucchieri, labbra, palpebre) [59].
4. SERIE INTEGRATIVA (met)acrilati [59].
5. Lista degli apteni per la diagnosi di DAC da medicinali ad uso topico [59].

**Tabella 4.1 Serie di apteni per patch test [59]**

	Serie Base adulti	Serie base pediatrica	Serie integrative cosmetice
Apteni confermati	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Balsamo del Perù (25%, vas)</li> <li>2. Budesonide (0.01%, vas)</li> <li>3. Cobalto (II) cloruro esaidrato (1%, vas)</li> <li>4. Colofonia (20%, vas)</li> <li>5. Dimetilaminopropilamina (DMAPA) (1%, acq)</li> <li>6. Dispersi Mix (6.6%, vas)</li> <li>7. Fenilisopropil p-fenilendiamina (IPPD) (0.1%, vas)</li> <li>8. Formaldeide (2%, acq)</li> <li>9. Idrossietil metacrilato (HEMA) (2%, vas)</li> <li>10. Lanolina alcoli (30%, vas)</li> <li>11. Lyril (5%, vas)</li> <li>12. Mercaptobenzotiazolo (2%, vas)</li> <li>13. Mercapto Mix (2%, vas)</li> <li>14. Metilcloroisotiazolinone/metilisotiazolinone (Kathon CG) (0.02%, acq)</li> <li>15. Metilisotiazolinone (MIT) (0.2%, acq)</li> <li>16. Neomicina solfato (20%, vas)</li> <li>17. Nichel solfato esaidrato (5%, vas)</li> <li>18. Parabeni Mix (16%, vas)</li> <li>19. p-Fenilendiamina (PDD) (1%, vas)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Balsamo del Perù (25%, vas)</li> <li>2. Cobalto (II) cloruro esaidrato (1%, vas)</li> <li>3. Cocamidopropilbetaina (1%, acq)</li> <li>4. Colofonia (20%, vas)</li> <li>5. Compositae mix II (5%, vas)</li> <li>6. Dispersi mix (6.6%, vas)</li> <li>7. Lanolina Alcoli (30%, vas)</li> <li>8. Mercapto mix (2%, vas)</li> <li>9. Metilcloroisotiazolinone/Metilisotiazolinone (Kathon CG) (0.02%, acq)</li> <li>10. Metilisotiazolinone (MIT) (0.2%, acq)</li> <li>11. Neomicina solfato (20%, vas)</li> <li>12. Nichel solfato esaidrato (5%, vas)</li> <li>13. p-Fenilendiamina (PPD) (1%, vas)</li> <li>14. Potassio bicromato (0.5%, vas)</li> <li>15. Profumi mix I + Sorbitan sesquioleato (8%+5%, vas)</li> <li>16. Profumi mix II (14%, vas)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Butil idrossianisolo (BHA) (2%, vas)</li> <li>2. Decil glucoside (5%, vas)</li> <li>3. Diazolidinilurea (2%, vas)</li> <li>4. DMDM idantoina (2%, acq)</li> <li>5. Glicole propilenico (5%, vas)</li> <li>6. Imidazolidinilurea (2%, vas)</li> <li>7. Olio dell'albero del tè (5%, vas)</li> <li>8. Olio di Ylang Ylang (Cananga odorata) (2%, vas)</li> <li>9. Quaternium 15 (1%, vas)</li> </ol>

	<p>20. Potassio bicromato (0.5%, vas)</p> <p>21. Profumi Mix I + sorbitan sesquioleato (8% + 5%, vas)</p> <p>22. Profumi Mix II (14%, vas)</p> <p>23. Resina epossidica (1%, vas)</p> <p>24. Resina p-terbutilfenolformaldeidica (1%, vas)</p> <p>25. Sorbitan sesquioleato (20%, vas)</p> <p>26. Tiuram Mix (1%, vas)</p> <p>27. Vaseline (100%)</p>	<p>17. Resina p-terbutilfenolformaldeidica (1%, vas)</p> <p>18. Tiuram mix (1%, vas)</p> <p>19. Vaseline (100%)</p>	
Apteni inseriti	<p>1. Benzisotiazolinone, sale sodico (0.1%, vas)</p> <p>2. Caina Mix (10%, vas) (benzocaina 5%, cincocaina cloridrato 2.5%, tetracaina cloridrato 2.5%)</p> <p>3. Cocamidopropilbetaina (1%, acq)</p> <p>4. Compositae Mix II (5% vas) (Anthemis nobilis flower extract 1.2%, Chamomilla recutita flower extract 1.2%, Achillea millefolium flower extract 1%, Tanacetum vulgare extract 0.5%, Partenolide 0.1%)</p> <p>5. Sodio metabisolfito (1%, vas)</p> <p>6. Tixocortolo 21-pivalato (1%, vas)</p>	<p>1. Idrossietil metacrilato (HEMA) (2%, vas)</p> <p>2. Quaternium 15 (1%, vas)</p>	<p>1. Alcol cetilsteirilico (20%, vas)</p> <p>2. 2-Bromo-2-nitro-1,3-propan diolo (Bronopol) (0.5%, vas)</p> <p>3. DL-alfa tocoferolo acetato (10%, vas)</p> <p>4. Gallati Mix (1% vas) (propyl gallate 0.5%; octyl gallate 0.25%; dodecyl gallate 0.25%)</p> <p>5. Isopropil miristato (10%, vas)</p> <p>6. Lauril glucoside (3%, vas)</p> <p>7. Olio di sandalo (10%, vas)</p> <p>8. Poe sorbitan monoleato</p> <p>9. Propolis (10%, vas)</p>
Apteni eliminati	<p>1. Idrocortisone 21-acetato (1%, vas)</p> <p>2. Benzocaina (5%, vas)</p>	<p>1. Dimetilaminopropilamina (DMAPA) (1%, acq)</p> <p>2. Formaldeide (2%, acq)</p> <p>3. Sorbitan sesquioleato (20%, vas)</p>	<p>1. Acido evernico (0.1%, vas)</p> <p>2. Alcol cetilsteirilico (30%, vas)</p> <p>3. Gomma lacca (Shellac) (20%, vas)</p> <p>4. Isopropil miristato (5%, vas)</p> <p>5. Olio di sandalo (2%, vas)</p> <p>6. Poe sorbitan monoleato (polisorbato 80, tween 80) (5%, vas)</p> <p>7. Propolis (20%, vas)</p> <p>8. Resina toluensulfonamid</p>

			o formaldeidica (10%, vas)
Apteni addizionali da testare a discrezione del medico			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cocamido dietanolamina (DEA) (0.5%, vas)</li> <li>2. Dodecil gallato (0.3%, vas)</li> <li>3. Gomma lacca (Shellac) (20%, vas)</li> <li>4. Octil gallato (0.3%, vas)</li> <li>5. Olio essenziale di citronella (2%, vas)</li> <li>6. Propil gallato (0.5%, vas)</li> <li>7. Resina toluensulfonamido formaldeidica (10%, vas)</li> </ol>

Ad esempio, sulla base di uno studio condotto in Cina, è stata dimostrata l'efficacia dei patch test standard europei, rispetto ai patch test con protoplasti cosmetici. Lo studio si è svolto nel periodo 2017-2021, analizzando le caratteristiche epidemiologiche di 1004 casi di reazioni avverse ai prodotti cosmetici, 260 patch test con protoplasti cosmetici e patch test allergenici europei (secondo le raccomandazioni internazionali). Su 1.004 casi, la stragrande maggioranza ha avuto come effetto avverso la dermatite da contatto: 971 casi, ovvero il 96,71%. Più della metà dei pazienti ha riferito reazioni entro tre giorni dall'utilizzo del prodotto cosmetico, caratterizzando i sintomi come: prurito, dolore e sensazione di tensione della pelle. Sono stati eseguiti patch test con protoplasti cosmetici su 260 pazienti (sul totale dei casi), ma il tasso di conformità è stato solo del 18%, che riflette un punto critico. Rispetto a questo esperimento sono stati eseguiti anche alcuni test utilizzando il patch test standard europeo. Su 266 pazienti partecipanti, 218 hanno avuto risultati positivi, che rappresentano oltre l'80% dei casi analizzati. Questi dati confermano che utilizzando il patch test standard europeo è possibile ottenere risultati validi, che successivamente consentono ai consumatori di evitare l'uso di prodotti cosmetici con determinati ingredienti, riducendo così le reazioni avverse possibile [2].

#### 4.2.2. Sistema pronto per uso

Sono sistemi di facile e veloce utilizzo in cui il cerotto è già incorporato con l'allergene (incorporato in un gel speciale che ricopre il cerotto, oppure in camere fissate sulle strisce). Questi tipi di sistemi hanno i loro vantaggi: hanno un volume costante di allergeni; l'uniformità dei materiali e della procedura ed un notevole risparmio dei tempi della procedura. Tuttavia, dal punto di vista economico, hanno un prezzo più elevato rispetto ai sistemi originali. Inoltre, sono meno flessibili, avendo un numero limitato di allergeni ed è

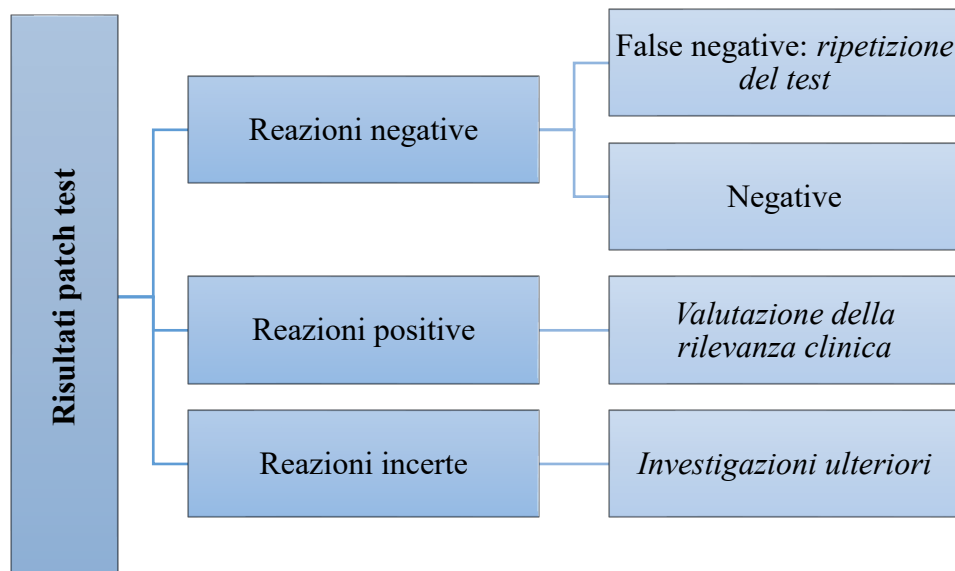
impossibile personalizzarli, tenendo conto delle esigenze di ciascun paziente (ambiente di lavoro ed esposizione) [53].

### 4.3. RISULTATI

La tecnica standard del patch test prevede l'applicazione delle strisce con l'allergene per 48 ore e, successivamente, la lettura del risultato entro 15-30 minuti dalla loro rimozione (per evitare risultati falsi negativi dovuti ad eritema transitoria causata dall'effetto occlusivo). Il periodo di contatto di due giorni con l'allergene, gli consente di penetrare adeguatamente e provocare una reazione allergica da contatto. Dopo le prime letture dei risultati, si determinano le successive a: 3 giorni, 4 e 7 giorni dopo l'occlusione (1, 2 e 5 giorni dopo la rimozione dei cerotti) [50].

Le reazioni positive del secondo giorno dopo la rimozione dei cerotti non sono considerate oggettivamente positive, finché non viene registrato il loro mantenimento fino al terzo giorno ed oltre. Le vere reazioni allergiche appariranno e rimarranno persistenti dopo il giorno 3 o 4. Sono preferite i risultati registrati il giorno 4, perché ci sono meno risultati falsi negativi. Le reazioni che compaiono il giorno 7 o successivamente sono chiamate reazioni ritardate [50].

Le reazioni ritardate possono essere: positive, false positive, false negative, incerte e miste (figura 4.2) [51].



**Figura 4.2 Interpretazione dei risultati del patch test [41]**

- Reazioni positive

Vengono lette e analizzate secondo alcuni criteri, indicati nella tabella 4.2 [51]:

**Tabella 4.2 La valutazione quali- e quantitativa delle reazioni allergiche [51]**

Incerte +?	Eritema leggero
<b>Medio +</b>	Eritema uniforme con edema, possibile comparsa di papule o vesciche.
<b>Forte ++</b>	Eritema, edema, papule e/o vescicole evidenti, con possibile estensione alla superficie analizzata.
<b>Intensa +++</b>	Eritema, edema, papule e vescicole molto evidenti, spesso confluenti, che formano bolle.
<b>RI</b>	Reazione irritativa con morfologia diversa.
<b>NT</b>	Non testato.

- Reazioni false positive

Queste sono manifestazioni diverse delle reazioni positive. Nella tabella 4.3 sono indicati specifici criteri per distinguere tra le reazioni positive e positive false:

**Tabella 4.3 Criteri di distinzione tra reazioni positive e positive false [51]**

	Reazione positiva: allergia	Reazione positiva falsa, di tipo irritante
<i>Comparsa</i>	Dopo 48-72 ore o più	Dopo alcune ore
<i>Evoluzione</i>	Intensità crescente dopo la rimozione del patch test	Regressione della reazione dopo la rimozione del test
<i>Sintomi</i>	Prurito	Sensazione di bruciore o pizzicore
<i>Morfologia</i>	Eritema, edema, vescicole, talvolta formazione di bolle, ecc.	Eritema bruno, papule e pustole, rare vescicole.
<i>Limiti di reazione</i>	Irregolare, esteso ulteriormente dalla zona di contatto con l'aptene	Distinto, coincide con la zona di contatto con l'aptene
<i>Struttura</i>	Omogenea: le lesioni sono distribuite	Disomogenea

	omogeneamente nella zona di contatto	
<i>Presentazione di una nuova forma di dermatite acuta</i>	Possibile	No
<i>Test con le stesse concentrazioni</i>	Negativo al controllo	Positivo al controllo

I più frequenti motivi per la comparsa di reazioni false positive sono:

- Alta concentrazione di aptene;
- Quantità eccessive di allergene;
- La capacità irritante del solvente/veicolo;
- La presenza di impurità nella sostanza testata;
- Pelle irritata da altre condizioni; presenza di una fase attiva di un'altra malattia; presenza di altre lesioni;
- Miscela non uniforme tra aptene e solvente/veicolo;
- Reazione intensa al cerotto [41][51].

- Reazioni false negative

Le reazioni false negative sono reazioni negative al patch test in pazienti affetti da allergia da contatto. In gran parte, la loro comparsa è dovuta a fattori legati agli apteni:

- Concentrazione/quantità insufficiente di aptene bassa o insufficiente;
- Errori di metodologia: occlusione insufficiente, distacco parziale del test (dovuto a sudorazione) o lettura anticipata dei risultati;
- Impossibilità di applicare il test sulla zona cutanea consigliata;
- Assenza nel test dell'aptene responsabile della dermatite allergica da contatto;
- Caratteristiche individuali del paziente: basso livello di sensibilità (al di sotto del limite del test) [41][51].

- Reazioni miste

Le reazioni miste sono caratterizzate con la presenza di entrambi tipi di reazioni: componenti di una reazione allergica (esempio: vescicole) e manifestazioni di tipo irritante (esempio: pustole). In questi casi verrà indicata la ripetizione del patch test [41][51].

- Reazioni incerte

Reazioni incerte possono consistere, ad esempio, nella comparsa di un eritema non omogeneo (o di un eritema solo omogeneo). Questo fatto può creare confusione, poiché



l'eritema parla dell'intensità della reazione, ma non è un fattore di distinzione tra una reazione allergica e una reazione irritante. In casi simili è necessario ripetere il test. Di solito, quando si ripete il test, le reazioni incerte diventano reazioni positive [41][51].

#### 4.4. CONTROINDICAZIONI

Come altri test diagnostici, i patch test hanno le loro controindicazioni. La loro somministrazione dovrebbe essere evitata se:

1. È presente un eczema acuto o diffuso - per evitare reazioni false positive e il peggioramento della dermatite;
2. Il paziente è trattato con corticosteroidi sistemici o topici (sulla superficie su cui verrà applicato il patch test), immunosoppressori (questi generalmente possono portare a reazioni errate);
3. Il paziente somministra cinnarizina o ketotifene per via orale;
4. La temperatura e l'umidità ambientale sono elevate (esiste la possibilità che il cerotto si separi dalla pelle);
5. Gravidanza (anche se non è stato dimostrato l'eventuale danno al feto);
6. Il paziente è esposto ai raggi UVB-UVA - per i pazienti molto abbronzati il test verrà effettuato almeno 4 settimane dopo l'ultima esposizione al sole [51].

#### 4.5. EFFETTI AVVERSI

Nel caso di pazienti con dermatiti frequenti, uno dei pericoli più gravi è evitare l'indicazione del patch test. Questa omissione porta a ripetute manifestazioni di dermatite dovute a una causa che potrebbe essere evitata.

Tuttavia, il patch test comporta alcuni effetti avversi, spesso riscontrati nella pratica. Ecco perché prima di eseguire la procedura viene sempre effettuato un calcolo del rapporto rischio-beneficio [50].

Nella tabella 4.4 sono indicate le reazioni avverse più comuni riscontrate nella pratica clinica.

**Tabella 4.4. Effetti avversi al patch test**

<b>Effetto avverso</b>	<b>Spiegazioni</b>
<b>Sensibilizzazione al patch test [50]</b>	Sensibilizzazione attiva - reazione che si manifesta dopo almeno sette giorni dall'applicazione del test (normalmente il quindicesimo giorno). Se viene applicato un patch test ripetuto, la reazione positiva appare entro 48-72 ore [51]. Di solito, il motivo della comparsa di questo effetto avverso è l'elevata concentrazione dell'aptene [50].
<b>Sindrome della pelle eccitata [50]</b>	È una reazione intensa caratterizzata da iperreattività della pelle nella zona in cui viene applicato il test [50]. Oltre a ciò, possono verificarsi altre reazioni positive, ma in queste circostanze vengono classificate come reazioni incerte [51].
<b>Eruzione cutanea "ectopica" [50]</b>	In rare situazioni è possibile una reazione accompagnata dall'eruzione di una dermatite esistente o preesistente. Questo effetto avverso può essere evitato testando pazienti senza altre condizioni patologiche della pelle [50].
<b>Effetto dovuto alla pressione [50]</b>	Appare dopo l'applicazione, a causa dell'applicazione di materiali solidi (macchine fotografiche, cerotti adesivi, ecc.) [50].
<b>Il fenomeno Koebner [50]</b>	Una reazione positiva al patch test in pazienti che presentano psoriasi attiva o lichen planus e possono riprodurre queste condizioni sulla superficie su cui

	è stato applicato il patch test, nelle settimane successive all'applicazione [50].
<b>Iperpigmentazione [50]</b>	Di solito, specifica per pazienti con pelle pigmentata scura. Ha un'incidenza molto bassa [50].
<b>Ipopigmentazione [50]</b>	L'ipopigmentazione post infiammatoria può comparire sulle zone con reazione positiva al test ed è transitoria [50].
<b>Infezioni virali o batteriche [50]</b>	Hanno un'incidenza molto bassa, ma non possono essere escluse [50].
<b>Necrosi, cicatrici, cheloidi [50]</b>	Effetto avverso dovuto al test con allergeni forti, ad alto potenziale irritante. Attualmente tali casi non vengono più registrati, grazie all'evoluzione della metodologia di patch testing [50].
<b>Reazioni anafilattiche [50]</b>	Situazioni eccezionali e molto rare [50].

#### 4.6. RILEVANZA CLINICA DEL PATCH TESTING

Generalmente, solo la lettura dei risultati non è sufficiente per stabilire una diagnosi a seguito di un patch test. La diagnosi di allergia da contatto si basa su due principi fondamentali: dimostrare l'esistenza dell'allergia di contatto ad uno o più allergeni (operazione effettuata tramite il test) e dimostrare l'importanza clinica dei risultati. L'analisi dei risultati positivi (o incerti) è un processo complesso e comprende una moltitudine di fattori, diventando una sfida per il dermatologo e per il paziente [50].

La valutazione inizia con la storia clinica del paziente, per determinare i fattori di esposizione (occupazione, casa, hobby). Si richiama l'attenzione anche sull'uso di prodotti cosmetici, medicinali topici, ecc. Una reazione positiva può essere associata all'attuale esposizione ad un allergene, nel caso di un episodio di dermatite in atto, quindi ha rilevanza attuale. In altri casi, una reazione positiva può essere associata a un episodio passato di dermatite allergica da contatto, senza significato clinico attuale. Per identificare la rilevanza clinica di un patch test esiste un sistema valutario, riportato nella tabella 4.5.

**Tabella 4.5 Il sistema di valutazione della rilevanza clinica nei risultati positivi al patch test [53]**

Rilevanza passata (Past relevance PR)	
PR 0	Non tracciato
PR 1	Dubbioso
PR 2	Possibile
PR 3	Probabile
Rilevanza attuale (Current relevance CR)	
CR 0	Non tracciato
CR 1	Dubbioso
CR 2	Possibile
CR 3	Probabile

Per questo motivo, l'enfasi è su molti fattori, in modo da poter informare il paziente sull'allergene responsabile, sui diversi nomi della stessa sostanza, sulle fonti dell'allergene e su prodotti chimici simili.

## V. PRINCIPI GENERALI DI TRATTAMENTO

Quando si verifica una dermatite da contatto, è obbligatorio consultare lo specialista dermatologico, per stabilire la diagnosi corretta (con l'aiuto di test) e stabilire le fasi successive del trattamento [40]. I principi base ed essenziali del trattamento della dermatite da contatto sono:

1. Compressione e spiegazione della condizione;
2. Riconoscere, evitare e proteggere da sostanze irritanti e/o allergeni;
3. Applicazione di emollienti e trattamento antinfiammatorio locale (topico): corticosteroidi;
4. Sedazione del prurito [30].

Nei casi più gravi è necessario un trattamento sistemico.

Uno dei ragionamenti più importanti nella scelta della strategia di trattamento è evitare che la dermatite diventi cronica e porti a complicazioni indesiderate. L'algoritmo di trattamento della dermatite da contatto può essere rappresentato schematicamente come segue (figura 5.1) [30]:

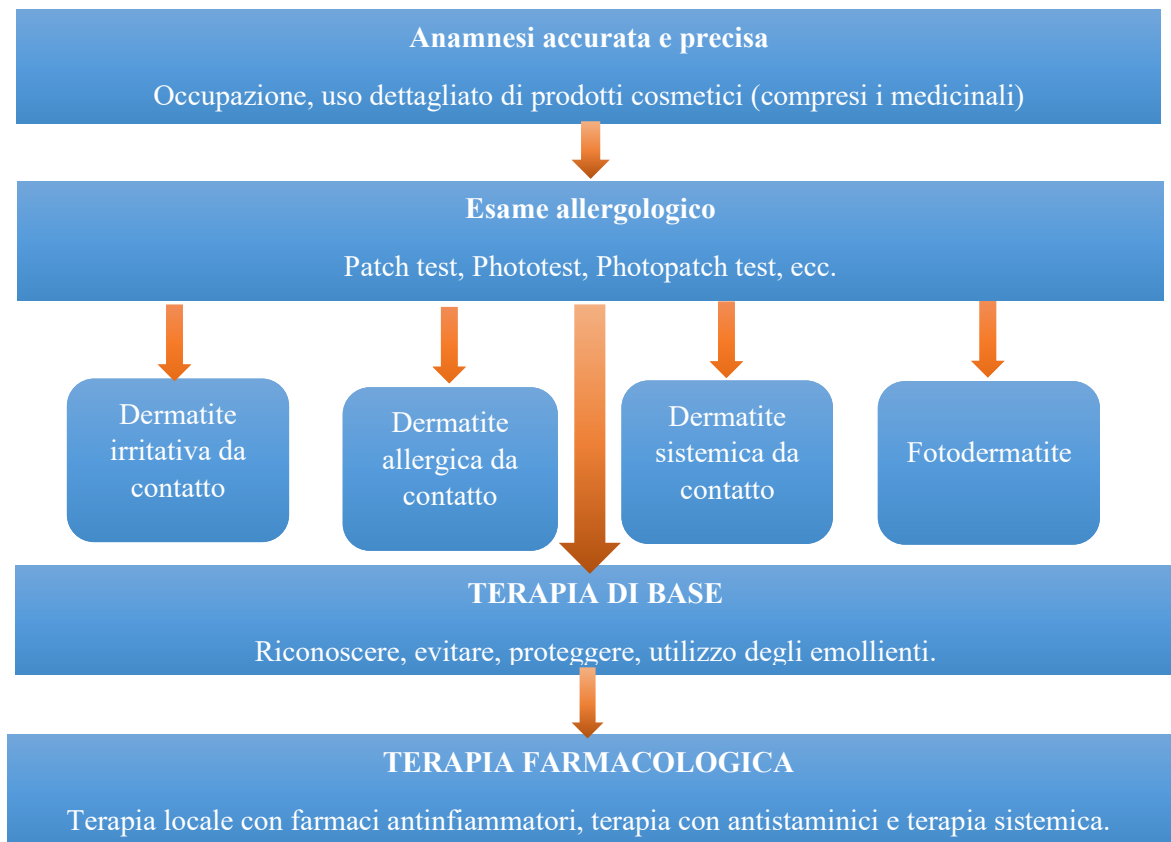


Figura 5.1 Algoritmo di trattamento della dermatite da contatto [30]

La terapia di base è il primo passo nella gestione della dermatite da contatto ed è rappresentata d'azioni di spiegazione della condizione, seguite dalle misure adottate per evitare il contatto con l'allergene, dalla protezione da parte dell'allergene e dalle strategie di sostituzione.

Evitare l'esposizione all'allergene è il passo che deve essere compiuto il più rapidamente e urgentemente possibile. In questa fase si possono intraprendere varie azioni per identificare potenziali allergeni al fine di escludere completamente l'esposizione. La fase successiva su cui si basa il trattamento è la protezione. Questa fase prevede innanzitutto l'informazione e, di conseguenza, la conoscenza da parte del paziente (consumatore) sui potenziali allergeni e su dove si possono trovare. Allo stesso tempo, è necessario conoscere la presenza di allergeni in un prodotto cosmetico, affinché il prodotto possa essere sostituito.

## ***VI. CONCLUSIONI***

Da un'analisi di risorse bibliografiche e diversi studi, risulta chiaro che la scomparsa di una reazione avversa come la dermatite da contatto in seguito all'uso di determinati prodotti cosmetici rappresenta un problema in costante crescita, direttamente proporzionale allo sviluppo dell'industria cosmetica. Anche se la sensibilità ai prodotti cosmetici non possa essere completamente evitata, la sua incidenza può essere sostanzialmente ridotta. L'uso di profumi e ingredienti aromatici è una delle cause più frequenti di dermatite da contatto, pertanto l'esistenza di una norma legislativa, che impone ai produttori di etichettare correttamente questi ingredienti a livello globale, è uno degli obiettivi più importanti per ridurre l'incidenza delle reazioni avverse.

Un altro aspetto molto importante per ridurre il numero di casi di dermatite da contatto dovuta a prodotti cosmetici è incoraggiare i consumatori di rivolgersi ai dermatologi/allergologi, poiché il principio più importante nel trattamento della dermatite da contatto è evitare l'esposizione all'allergene responsabile attraverso la sua esclusione o sostituzione. Perché ciò sia possibile è necessario identificare l'allergene, risultato che non è possibile ottenere senza il coinvolgimento di uno specialista. La corretta gestione della dermatite da contatto è di grande importanza non solo per il trattamento di un episodio, ma anche per evitare che diventi cronico.

Tutti questi ragionamenti parlano dell'importanza di informare i consumatori da parte di produttori/distributori e specialisti sulla presenza del profumo come ingrediente, insieme al suo nome e alla sua concentrazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Barel AO, Paye M, Maibach HI, Barel AO, Barel AO, Paye M, et al. *Handbook of cosmetic science and technology [risorsa elettronica]*. 4. ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2014.
2. Dong, C., Liu, F., Liao, Z., Lin, L., Wang, R., Du, J., & Huang, W. (2023). *Analysis of Adverse Reactions of Cosmetics in Chinese H Blondeel an Population in Recent Five Years*. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.
3. Darbre, Philippa D., ed. *Personal Care Product and Human Health*. 1st ed. London, England: Academic Press, 2023.
4. Zaragoza-Ninet V, Blasco Encinas R, Vilata-Corell JJ, Pérez-Ferriols A, Sierra-Talamantes C, Esteve-Martínez A, de la Cuadra-Oyanguren J. *Allergic contact dermatitis due to cosmetics: A clinical and epidemiological study in a tertiary hospital*. Actas Dermosifiliogr. 2016.
5. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici
6. Modernization of Cosmetics Regulation Act of 2022 (MoCRA)
7. Pawlina W, Ross MH, Pawlina W, Pawlina W, Ross MH, Pawlina W, et al. *Istologia [risorsa elettronica]: testo e atlante: con elementi di biologia cellulare e molecolare*. 3. ed. Rozzano: Casa Editrice Ambrosiana; 2021.
8. <https://www.fortunebusinessinsights.com/cosmetics-market-102614>
9. Suhag J, Dureja H. *Cosmetic Regulations: A Comparative Study*. Skinmed. 2015 May-Jun
10. RPA Ltd. for European Commission Directorate General Enterprise: *Comparative Study on Cosmetics Legislation in the EU and Other Principal Markets with Special Attention to so-called Borderline Products*. Final Report. August 2004.
11. Wunderlich, O. (2020). *Regulatory Aspects*. In: Fluhr, J. (eds) Practical Aspects of Cosmetic Testing. Springer, Cham.
12. Anne C. Steinemann, *Fragranced consumer products and undisclosed ingredients, Environmental Impact Assessment Review*, Volume 29, Issue 1, 2009
13. Regolamento (UE) 2023/1545 della commissione del 26 luglio 2023 che modifica il regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'etichettatura delle fragranze allergizzanti nei prodotti cosmetici
14. Rana, P. et al. (2023). *Application of 3D Skin Model Systems in Assessing the Safety/Toxicity of Fragrances and Flavors, Hair Dyes, Preservatives, and Colorants*. In: Pant, A.B., Dwivedi, A., Ray, R.S., Tripathi, A., Upadhyay, A.K., Poojan, S. (eds) Skin 3-D Models and Cosmetics Toxicity. Springer, Singapore.
15. DIRETTIVA 2003/15/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 27 febbraio 2003
16. Guidelines on the 'fragrance allergens' requirements (2023), Cosmetics Europe.



17. EFEO/IFRA guidelines on substance identification and sameness of natural complex substances (NCS) under REACH and CLP, versione 2015
18. Paye M, Roni E, Prasad P, Best M.G., Cosmetovigilance in the European Union in Barel, André O., et al. Handbook of Cosmetic Science and Technology [Risorsa Elettronica]. 4. ed., Taylor & Francis, 2014
19. Vigan M, Castelain F. *Cosmetovigilance: definition, regulation and use "in practice"*. Eur J Dermatol 2014
20. Jisha M. Lucca, Royes Joseph, Zainab Hussain Al Kubaish, Sarah Mohammad Al-Maskeen, Zainab Ali Alokaili, *An observational study on adverse reactions of cosmetics: The need of practice the Cosmetovigilance system*, Saudi Pharm J. 2020 Jun
21. Ribet V, Albinet Claudin L, Brinio E, Berthier A, Millet V, Halbeher C, Sauvaire L, Laborderie M, Lafosse S, Olivian A, Giordano Labadie F, Ferret PJ. *Surveillance of dermo-cosmetic products: a global cosmetovigilance system to optimise product development and consumer safety*. Eur J Dermatol 2021
22. An E. Goossens. *Allergy and Hypoallergenic Products* in Barel, André O., et al. Handbook of Cosmetic Science and Technology [Risorsa Elettronica]. 4. ed., Taylor & Francis, 2014
23. Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V, Degouy A, Schmitt AM, Misery L. *Sensitive skin is not limited to the face*. Br J Dermatol. 2008
24. Miranda A. Farage, Alexandra Katsarou, and Howard I. Maibach, *Sensitive Skin. Sensory, Clinical, and Physiological Factors* in Barel, André O., et al. Handbook of Cosmetic Science and Technology [Risorsa Elettronica]. 4. ed., Taylor & Francis, 2014.
25. Jourdain R, de Lacharrière O, Bastien P, Maibach HI. *Ethnic variations in self-perceived sensitive skin: epidemiological survey*. Contact Dermatitis. 2002
26. Roussaki-Schulze AV, Zafiriou E, Nikoulis D, Klimi E, Rallis E, Zintzaras E. *Objective biophysical findings in patients with sensitive skin*. Drugs Exp Clin Res. 2005
27. Willis CM, Shaw S, De Lacharrière O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, Bastien P, Wilkinson JD. *Sensitive skin: an epidemiological study*. Br J Dermatol. 2001
28. Farage MA. *Self-reported immunological and familial links in individuals who perceive they have sensitive skin*. Br J Dermatol. 2008
29. Jesús Jurado-Palomo, Álvaro Moreno-Ancillo, Irina Diana Bobolea, Carmen Panizo Bravo, Iván Cervigón González, *Epidemiology of Contact Dermatitis* in Suck Ro, Young. Contact Dermatitis. Edited by Young Suck Ro, IntechOpen, 2011
30. Gola, M., D'Erme, A.M., Röcken, M., Volc, S. (2023). *Contact Dermatitis*. In: Katsambas, A.D., Lotti, T.M., Dessinioti, C., D'Erme, A.M. (eds) European Handbook of Dermatological Treatments. Springer, Cham.

31. Jeanne Duus Johansen, Charlotte Menné Bonefeld, Jakob Ferløv Baselius Schwensen, Jacob Pontoppidan Thyssen, Wolfgang Uter, *Novel insights into contact dermatitis*, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 149, Issue 4, 2022
32. J. García-Gavín, J.C. Armario-Hita, V. Fernández-Redondo, J.M. Fernández-Vozmediano, J. Sánchez-Pérez, J.F. Silvestre, W. Uter, A.M. Giménez-Arnau, *Epidemiology of Contact Dermatitis in Spain. Results of the Spanish Surveillance System on Contact Allergies for the Year 2008*, Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), Volume 102, Issue 2, 2011
33. Hammonds LM, Hall VC, Yiannias JA. *Allergic contact dermatitis in 136 children patch tested between 2000 and 2006*. Int J Dermatol. 2009
34. Jesús Jurado-Palomo, Álvaro Moreno-Ancillo, Irina Diana Bobolea, Carmen Panizo Bravo, Iván Cervigón González, *Epidemiology of Contact Dermatitis in Suck Ro*, Young. Contact Dermatitis. Edited by Young Suck Ro, IntechOpen, 2011
35. Prakash AV, Davis MD. *Contact dermatitis in older adults: a review of the literature*. Am J Clin Dermatol. 2010
36. Astner S, Burnett N, Rius-Díaz F, Doukas AG, González S, Gonzalez E. *Irritant contact dermatitis induced by a common household irritant: a noninvasive evaluation of ethnic variability in skin response*. J Am Acad Dermatol. 2006
37. Modjtahedi SP, Maibach HI. *Ethnicity as a possible endogenous factor in irritant contact dermatitis: comparing the irritant response among Caucasians, blacks, and Asians*. Contact Dermatitis. 2002
38. Sibylle Schliemann, Maria Breternitz, Peter Elsner, *Principles and Mechanisms of Skin Irritation* in Barel, André O., et al. Handbook of Cosmetic Science and Technology [Risorsa Elettronica]. 4. ed., Taylor & Francis, 2014.
39. F. Simonetta, C. Bourgeois, *Animal Models of Contact Dermatitis* in Suck Ro, Young. Contact Dermatitis. Edited by Young Suck Ro. Rijeka, Croatia: IntechOpen, 2011
40. Mark Boguniewicz, Luz Fonacier, Donald Y.M. Leung, *Atopic Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis* in O’Hehir, Robyn E. (Elizabeth). Allergy Essentials. Second edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2022.
41. McFadden, John, ed. *Common Contact Allergens: A Practical Guide to Testing for Allergic Contact Dermatitis*. Hoboken, New Jersey; Wiley Blackwell, 2020.
42. Zug KA, Kornik R, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, Marks JG Jr, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Warshaw EM; North American Contact Dermatitis Group. *Patch-testing North American lip dermatitis patients: data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001 to 2004*. Dermatol. 2008

43. Heydorn, S., Johansen, J.D., Andersen, K.E., Bruze, M., Svedman, C., White, I.R., Basketter, D.A. and Menné, T. (2003) *Fragrance allergy in patients with hand eczema – a clinical study*. *Contact Dermatitis*. 2003 Jun
44. Nardelli A, Drieghe J, Claes L, Boey L, Goossens A. *Fragrance allergens in 'specific' cosmetic products*. *Contact Dermatitis*. 2011
45. Avalos-Peralta P, García-Bravo B, Camacho FM. *Sensitivity to Myroxylon pereiarae resin (balsam of Peru). A study of 50 cases*. *Contact Dermatitis*. 2005
46. Warshaw EM, Furda LM, Maibach HI, Rietschel RL, Fowler JF Jr, Belsito DV, Zug KA, DeLeo VA, Marks JG Jr, Mathias CG, Pratt MD, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS. *Anogenital dermatitis in patients referred for patch testing: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group, 1994-2004*. *Arch Dermatol*. 2008
47. Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. *Allergic and irritant contact dermatitis*. *Eur J Dermatol*. 2009
48. Nosbaum A, Nicolas JF, Lachapelle JM, *Pathophysiology of Allergic and Irritant Contact Dermatitis in Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide Official Publication of the ICDRG*. 4th ed. 2020. Cham: Springer International Publishing; 2020.
49. Ale, S.I., Maibach, H.I. (2006). *Irritant Contact Dermatitis versus Allergic Contact Dermatitis*. In: Chew, AL., Maibach, H.I. (eds) *Irritant Dermatitis*. Springer, Berlin, Heidelberg
50. Lachapelle, Jean-Marie, Howard I. Maibach, editors. *Patch Testing and Prick Testing A Practical Guide Official Publication of the ICDRG*. 4th ed. 2020., Springer International Publishing, 2020
51. Nettis, Eustachio., and Gianni. Angelini, editors. *Practical Guide to Patch Testing*. 1st ed. 2020., Springer International Publishing, 2020
52. Lachapelle, JM. (2006). *Historical Aspects*. In: Frosch, P.J., Menné, T., Lepoittevin, JP. (eds) *Contact Dermatitis*. Springer, Berlin, Heidelberg
53. Tagka, A., Katsarou, A. (2023). *Patch Testing*. In: Katsambas, A.D., Lotti, T.M., Dessinioti, C., D'Erme, A.M. (eds) *European Handbook of Dermatological Treatments*. Springer, Cham.
54. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Cannavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, John SM, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M, Uter W. *European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice*. *Contact Dermatitis*. 2015
55. Spiewak, Radoslaw, *Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis*. *The Open Allergy Journal* 1 (2008).

56. Sukanto H, Nater JP, Bleumink E. *Influence of topically applied corticosteroids on patch test reactions*. Contact Dermatitis. 1981
57. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. *Contact allergy and allergic contact dermatitis in children - a review of current data*. Contact Dermatitis. 2011
58. Roul S, Ducombs G, Taieb A. *Usefulness of the European standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients*. Contact Dermatitis. 1999
59. *Regolamentazione e uso clinico degli apteni per patch test rev. 1*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024.