

Giuseppe Micali • Daniele Innocenzi •  
Gabriella Fabbrocini • Giuseppe Monfrecola •  
Antonella Tosti • Stefano Veraldi

# Le basi della dermatologia



Anatomia • Fisiologia • Lesioni elementari • Indagini diagnostiche •  
Correlazioni clinico-patologiche • Note di terapia

---

# Le basi della dermatologia

---

Giuseppe Micali • Daniele Innocenzi •  
Gabriella Fabbrocini • Giuseppe Monfrecola •  
Antonella Tosti • Stefano Veraldi (a cura di)

## Le basi della dermatologia

Anatomia • Fisiologia • Lesioni elementari •  
Indagini diagnostiche •  
Correlazioni clinico-patologiche •  
Note di terapia

*a cura di*  
Giuseppe Micali  
UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania  
AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

Daniele Innocenzi †  
UOC di Dermatologia “Daniele Innocenzi”  
Ospedale Fiorini, Terracina, I Facoltà di Medicina  
e Chirurgia, Polo Pontino, “Sapienza”  
Università di Roma, Roma

Gabriella Fabbrocini  
Sezione di Dermatologia Clinica  
Allergologica e Venereologica  
Dipartimento di Patologia Sistemica  
Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

Giuseppe Monfrecola  
Sezione di Dermatologia Clinica  
Allergologica e Venereologica  
Dipartimento di Patologia Sistemica  
Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

Antonella Tosti  
Department of Dermatology and Cutaneous Surgery,  
University of Miami, Miami, FL, USA

Stefano Veraldi  
Dipartimento di Anestesiologia  
Terapia Intensiva e Scienze Dermatologiche  
Università degli Studi di Milano  
Fondazione IRCCS, Cà Granda Ospedale Maggiore,  
Milano

*Gli Autori ringraziano il Dott. Salvo Nicolosi che ha contribuito al volume in qualità di graphic artist*

ISBN 978-88-470-2064-1

e-ISBN 978-88-470-2065-8

DOI 10.1007/978-88-470-2065-8

© Springer-Verlag Italia 2011

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore, e la sua riproduzione è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla stessa. Le fotocopie per uso personale possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni per uso non personale e/o oltre il limite del 15% potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

9 8 7 6 5 4 3 2 1

2011 2012 2013 2014

*Layout copertina:* Ikona S.r.l., Milano  
*Impaginazione:* C & G di Cerri e Galassi, Cremona  
*Stampa:* Grafiche Porpora S.r.l., Segrate (Mi)

*Stampato in Italia*

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano  
Springer fa parte di Springer Science+Business Media (www.springer.com)



(1955-2009)

*Al nostro caro e amatissimo Prof. Daniele Innocenzi*  
Giuseppe, Gabriella, Pino, Antonella e Stefano

---

## Prefazione

Il progresso scientifico è in costante evoluzione e la velocità spesso cancella o fa dimenticare il punto di partenza. In dermatologia da qualche anno si osserva una sempre maggiore richiesta di know-how nei confronti di nuove tecnologie a scapito di un sempre minore interesse per le nozioni di base, quelle che insomma tutti dovremmo sapere, e bene peraltro.

Nei libri di testo, la semeiologia occupa sempre meno spazio e i riferimenti di base (anatomia, fisiologia ecc.) sono quasi scomparsi. Forse viene dato per scontato che tutti le conosciamo in modo approfondito... in questo modo si rischia seriamente che le nuove generazioni non siano più in grado di dominare la tecnologia ma piuttosto ne vengano dominate.

Da questi spunti è nata con il Prof. Daniele Innocenzi l'idea di riproporre in chiave moderna e aggiornata le basi della dermatologia.

Il testo inizia con una revisione attuale dell'anatomia e della fisiologia della cute, la cui conoscenza da sempre è alla base di un corretto inquadramento clinico-diagnostico del paziente dermatologico. I capitoli successivi si propongono di condurre il medico all'identificazione e valutazione delle lesioni elementari nonché alla conoscenza delle più moderne tecniche diagnostiche per permettere un'interpretazione ragionata e corretta del quadro clinico, senza tralasciare le correlazioni istopatologiche e le appropriate opzioni terapeutiche.

Redatto in forma essenziale e didattica, il volume è rivolto a dermatologi e medici di base, come pure a specialisti e specializzandi di branche diverse, quali chirurghi plastici, pediatri, geriatri, endocrinologi, allergologi, nonché a medici estetici, farmacisti e a coloro che siano interessati ad approfondire la conoscenza della cute e di quanto ad essa correlato.

Luglio 2011

Giuseppe Micali  
Gabriella Fabbrocini  
Giuseppe Monfrecola  
Antonella Tosti  
Stefano Veraldi

---

# Indice

## Parte I Anatomia e fisiologia

- 1 Anatomia della cute e delle mucose visibili** ..... 3  
Maria Rita Nasca
- 2 Fisiologia della cute** ..... 33  
Concetta Potenza, Nevena Skroza, Alessandra Mambrin
- 3 Anatomia e fisiologia degli annessi cutanei** ..... 53  
Daniele Innocenzi, Antonella Tosti

## Parte II Diagnosi clinica e strumentale

- 4 La visita dermatologica** ..... 75  
Franco Dinotta, Rocco De Pasquale, Giuseppe Micali
- 5 Le lesioni elementari** ..... 83  
Rocco De Pasquale, Franco Dinotta, Giuseppe Micali
- 6 Valutazione del colore cutaneo come guida alla diagnosi dermatologica** ..... 117  
Massimo Papi, Maria Grazia Ruga, Ersilia Fiscarelli, Biagio Didona
- 7 Anatomia e fisiologia della pelle scura** ..... 129  
Stefano Veraldi
- 8 Principali patologie dermatologiche con riferimento alla topografia** ... 133  
Serafinella Patrizia Cannavò, Caterina Trifirò
- 9 Procedure e tecniche diagnostiche in dermatologia** ..... 149  
Giuseppe Monfrecola, Gabriella Fabbrocini, Francesco Pastore,  
Maria Carmela Annunziata, Maria Chiara Mauriello, Valerio De Vita
- 10 Indagini strumentali in cosmetologia** ..... 169  
Mauro Barbareschi, Alessandra Ferla Lodigiani
- 11 Principi di istopatologia cutanea** ..... 175  
Giuseppe Soda, Lidia Francesconi, Chiara Taffon

<b>12 Diagnostica molecolare delle genodermatosi .....</b>	<b>191</b>
Gianluca Tadini, Lidia Pezzani, Michela Brena, Maria Pia Boldrini	

### **Parte III Principi di terapia**

<b>13 Farmacologia della cute .....</b>	<b>197</b>
Maria Rita Nasca, Giovanni Puglisi, Claudia Carbone	

<b>14 Principi di terapia medica in dermatologia .....</b>	<b>215</b>
Maria Letizia Musumeci, Piera Catalfo	

<b>15 Comuni preparazioni galeniche in dermatologia .....</b>	<b>235</b>
Ugo Bottoni, Guglielmo Pranteda, Valeria Devirgiliis, Vincenzo Panasiti	

<b>16 Principi di cosmetologia .....</b>	<b>243</b>
Federica Dall'Oglio, Aurora Tedeschi, Giovanni Puglisi, Claudia Carbone	

<b>17 Terapie fisiche in dermatologia .....</b>	<b>263</b>
Francesco Lacarrubba, Enrico Gulisano	

<b>18 Principi di terapia dermoestetica .....</b>	<b>271</b>
Aurora Tedeschi, Maria Pia De Padova, Antonino Di Pietro	

<b>19 Principi di terapia chirurgica .....</b>	<b>285</b>
Rosario Emanuele Perrotta, Mara Stella Tarico	

### **Parte IV Appendice**

<b>Glossario dermatologico .....</b>	<b>307</b>
Maria Rita Bongiorno, Spyridoula Doukaki	

<b>Indice analitico .....</b>	<b>311</b>
-------------------------------	------------

---

## Elenco degli Autori

**Maria Carmela Annunziata** Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

**Mauro Barbareschi** Dipartimento di Anestesiologia, Terapia Intensiva e Scienze Dermatologiche, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS, Cà Granda Ospedale Maggiore, Milano

**Maria Rita Bongiorno** Cattedra di Dermatologia, UOC di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse, Università degli Studi di Palermo

**Maria Pia Boldrini** Dermatología pediátrica, Hospital Ramos Mejía, Universidad de Buenos Aires

**Ugo Bottoni** Cattedra di Malattie Cutanee e Veneree, Università Magna Graecia, Catanzaro

**Michela Brena** Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano, Milano

**Serafinella Patrizia Cannavò** Dipartimento di Medicina Sociale del Territorio, Sezione di Dermatologia, Università degli Studi di Messina, AOU G. Martino, Messina

**Claudia Carbone** Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Catania, Città Universitaria, Catania

**Piera Catalfo** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Federica Dall'Oglio** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Maria Pia De Padova** Ospedale Privato “Nigrisoli”, Sezione di Dermatologia e Venereologia, Bologna

**Rocco De Pasquale** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Valeria Devirgiliis** Cattedra di Malattie Cutanee e Veneree, Università degli Studi Sapienza Roma, I Facoltà, Roma

**Valerio De Vita** Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

**Biagio Didona** Istituto Dermopatico Immacolata, IRCCS, Roma

**Franco Dinotta** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Antonino Di Pietro** Servizio di Dermatologia, Ospedale L. Marchesi di Inzago, Inzago (Mi)

**Spyridoula Doukaki** Cattedra di Dermatologia, UOC di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse, Palermo

**Gabriella Fabbrocini** Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

**Alessandra Ferla Lodigiani** Dipartimento di Anestesiologia, Terapia Intensiva e Scienze Dermatologiche, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS, Cà Granda Ospedale Maggiore, Milano

**Ersilia Fiscarelli** Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, Roma

**Lidia Francesconi** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Enrico Gulisano** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Daniele Innocenzi** UOC di Dermatologia “Daniele Innocenzi”, Ospedale Fiorini, Terracina, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Polo Pontino, “Sapienza” Università di Roma, Roma

**Francesco Lacarrubba** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Alessandra Mambrin** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Maria Chiara Mauriello** Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

**Giuseppe Micali** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Giuseppe Monfrecola** Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

**Maria Letizia Musumeci** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Maria Rita Nasca** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Vincenzo Panasiti** Cattedra di Malattie Cutanee e Veneree, Università degli Studi Sapienza Roma, I Facoltà, Roma

**Massimo Papi** Istituto Dermopatico Immacolata, IRCCS, Roma

**Francesco Pastore** Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Patologia Sistemica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

**Rosario Emanuele Perrotta** Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, UOC di Chirurgia Plastica, AO per l'emergenza “Cannizzaro”, Università degli Studi di Catania, Catania

**Lidia Pezzani** Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano, Milano

**Concetta Potenza** UOC di Dermatologia “Daniele Innocenzi”, Ospedale Fiorini, Terracina, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Polo Pontino, “Sapienza” Università di Roma, Roma

**Guglielmo Pranteda** Cattedra di Malattie Cutanee e Veneree, Università degli Studi Sapienza, Roma, II Facoltà, Roma

**Giovanni Puglisi** Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Catania, Città Universitaria, Catania

**Maria Grazia Ruga** Istituto Dermopatico Immacolata, IRCCS, Roma

**Nevena Skroza** UOC di Dermatologia “Daniele Innocenzi”, Ospedale Fiorini, Terracina, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Polo Pontino, “Sapienza” Università di Roma, Roma

**Giuseppe Soda** Dipartimento di Medicina Molecolare, Facoltà di Medicina e Farmacia “Sapienza”, Università di Roma, Roma

**Gianluca Tadini** Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano, Milano

**Chiara Taffon** Dipartimento di Medicina Molecolare, Facoltà di Medicina e Farmacia "Sapienza", Università di Roma, Roma

**Maria Stella Tarico** Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, UOC di Chirurgia Plastica, AO per l'emergenza "Cannizzaro", Università degli Studi di Catania, Catania

**Aurora Tedeschi** UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania

**Antonella Tosti** Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami, Miami, FL, USA

**Caterina Trifirò** Dipartimento di Medicina Sociale del Territorio, Sezione di Dermatologia, Università degli Studi di Messina, AOU G. Martino, Messina

**Stefano Veraldi** Dipartimento di Anestesiologia, Terapia Intensiva e Scienze Dermatologiche, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS, Cà Granda Ospedale Maggiore, Milano

---

**Parte I**

**Anatomia e fisiologia**

# Anatomia della cute e delle mucose visibili

1

Maria Rita Nasca

## 1.1 Cute

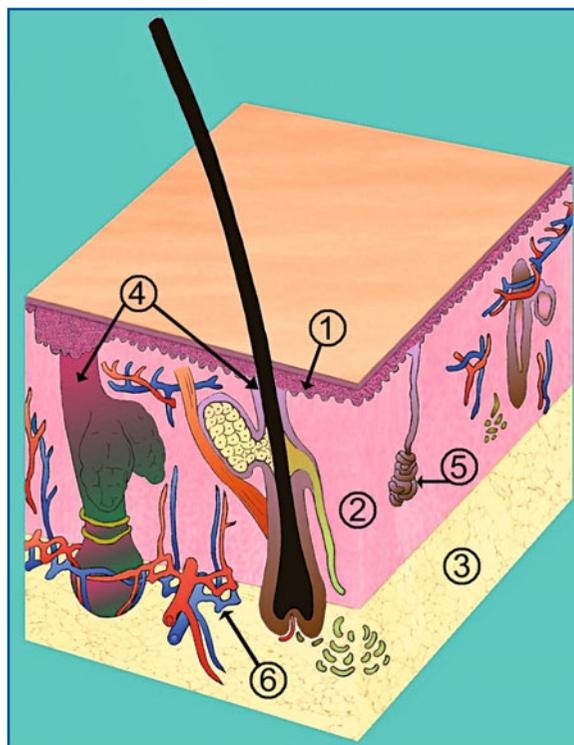
La cute è costituita da un epitelio pluristratificato altamente differenziato, l'*epidermide*, e da un'impalcatura connettivale ricca di strutture vascolo-nervose, il *derma*; quest'ultimo poggia su un tessuto adiposo organizzato in lobuli, l'*ipoderma*.

Fanno parte della cute anche strutture epiteliali e cornee, che nel loro insieme vengono denominate *annessi cutanei*: l'unità pilo-sebacea, le ghiandole sudoripare e le unghie (Figg. 1.1 e 1.2).

### 1.1.1 Embriologia

L'epidermide si sviluppa dal foglietto embrionale ectodermico. Successivamente, dall'epidermide di rivestimento si formano gli annessi, cioè le ghiandole sudoripare, i follicoli pilo-sebacei e le unghie:

- 3<sup>a</sup> settimana: l'epidermide è costituita da un solo strato di cellule indifferenziate;
- 7<sup>a</sup> settimana: compaiono le cellule di Langerhans, di origine mesenchimale, che derivano dal midollo osseo;
- 4<sup>a</sup> settimana: l'epidermide diviene bistratificata. Il derma e il tessuto sottocutaneo appaiono inizialmente come un tessuto mucinoso;
- 4<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> settimana: il derma contiene cellule mesodermiche indifferenziate immerse in una sostanza fondamentale amorfa, senza alcuna fibra. Lo strato esterno dell'epidermide ha una funzione protettiva,

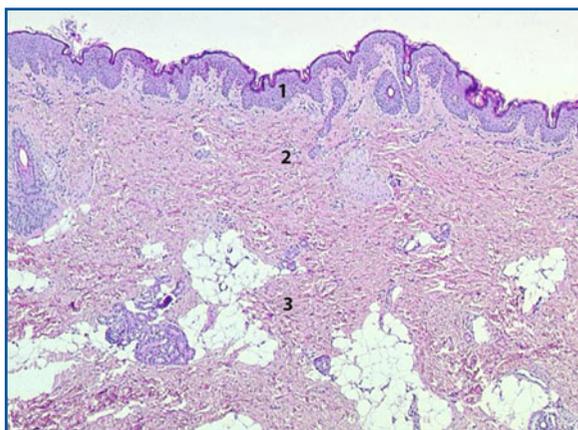


**Fig. 1.1** Rappresentazione schematica della cute e di alcuni suoi componenti: 1, epidermide; 2, derma; 3, ipoderma; 4, unità pilo-sebacea; 5, ghiandola sudoripara eccrina; 6, strutture vascolari

mentre quello basale, germinativo, dà origine a tutte le successive strutture cutanee;

- 10<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> settimana: proliferazione verso la superficie a formare uno strato intermedio;
- 16<sup>a</sup> settimana: lo stato intermedio diviene pluristratificato, costituendo lo strato spinoso. Lo strato germinativo prolifera anche in profondità, dando origine ad accumuli di cellule che si spingono nel

M.R. Nasca (✉)  
UOC, Clinica Dermatologica, Università di Catania  
AOU Policlinico-Vittorio Emanuele  
Catania  
e-mail: cldermct@nti.it



**Fig. 1.2** Aspetto istologico della cute: 1, epidermide; 2, derma; 3, ipoderma

derma sottostante; queste formazioni si differenziano successivamente in zaffi papillari e negli annessi cutanei;

- 8<sup>a</sup>-10<sup>a</sup> settimana: l'epidermide primitiva è invasa dai melanociti, che derivano dalla cresta neurale;
- 8<sup>a</sup>-12<sup>a</sup> settimana: compaiono le cellule di Merkel;
- 17<sup>a</sup> settimana: lo strato esterno scompare gradualmente e viene rimpiazzato da uno strato corneo le cui cellule sono influenzate dal liquido amniotico che le bagna e che da esse è secreto fino alla 20<sup>a</sup> settimana;
- 2°-4° mese: si formano le prime fibre del derma;
- 5°-6° mese: si osservano le prime fibre elastiche.

Abbastanza precocemente il derma, oltre che dai fibroblasti, viene popolato da altre cellule, di probabile derivazione dalle cellule mesodermiche pluripotenti primitive, come i mastociti, le cellule di tipo endoteliale, pericitario e muscolare liscio, o dal neuroectoderma, come le cellule di Schwann (cresta neurale), oppure dai centri germinativi extramidollari o dal midollo osseo.

Nel corso della vita intrauterina, il numero degli strati e lo spessore della cute aumentano pertanto con l'età gestazionale.

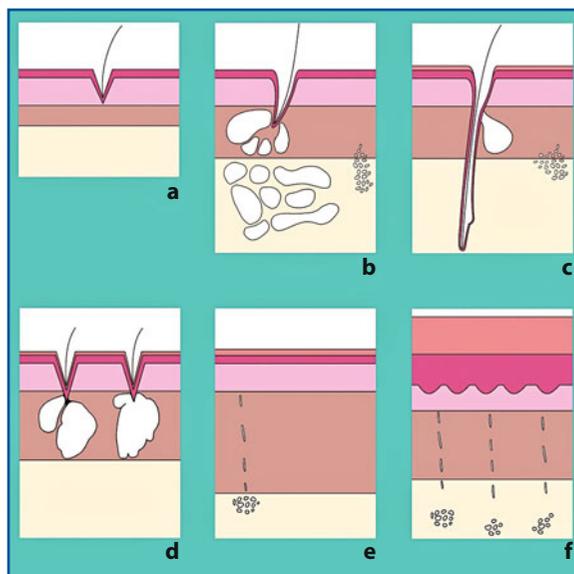
Durante l'ultimo trimestre di gestazione, il feto è ricoperto dalla "vernice caseosa", un biofilm protettivo contro la macerazione causata dal liquido amniotico, composto da acqua (80%), proteine e lipidi (8-10%) di derivazione sebacea e cheratinocitaria.

### 1.1.2 Caratteri macroscopici

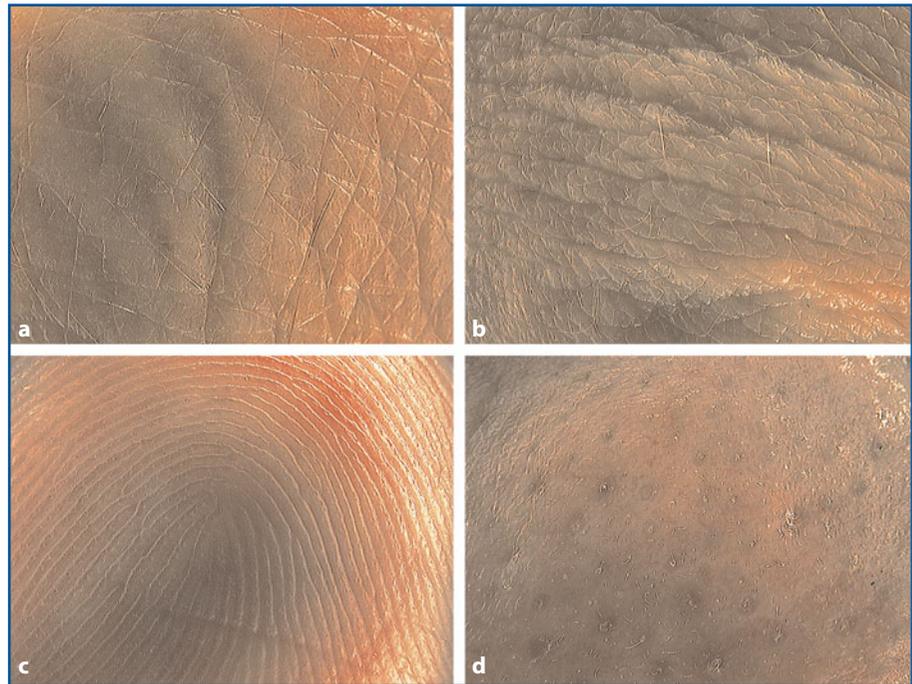
La cute rappresenta l'organo più esteso e pesante del corpo umano; in un individuo adulto, il rivestimento cu-

taneo si estende per una *superficie* di circa 1,5-2 m<sup>2</sup> e presenta un *peso* totale di circa 15 kg, con variazioni legate al sesso e allo sviluppo somatico individuale. Forma il rivestimento esterno di tutto il corpo, compresi il meato acustico esterno e la superficie laterale della membrana timpanica. La cute continua poi, a livello dei corrispondenti orifizi, con le mucose degli apparati respiratorio, digerente, urogenitale e, a livello del margine palpebrale e dei punti lacrimali, rispettivamente con la congiuntiva e con il rivestimento dei canalicoli lacrimali.

Lo spessore della cute, apprezzabile alla palpazione, varia notevolmente secondo le zone corporee e in rapporto all'età e al sesso, come pure in relazione allo stato nutrizionale. È minimo a livello del pene, della membrana timpanica, del meato acustico esterno e delle palpebre (0,5 mm); maggiore al dorso e alle superfici estensorie degli arti, raggiunge il massimo (4 mm) a livello palmo-plantare e alla nuca. Anche lo spessore di ciascuna delle principali componenti della cute, ossia l'epidermide e il derma, varia in relazione al distretto corporeo. Infatti, mentre la prima ha lo spessore massimo alle regioni palmo-plantari (circa 1,5 mm), il secondo raggiunge il suo massimo spessore al dorso (3-4 mm) (Fig. 1.3). Per quanto concerne l'età, la cute risulta complessivamente più sottile in età neonatale sia perché l'epidermide nel primo trimestre di vita ha uno spessore inferiore, sia perché il derma, sebbene



**Fig. 1.3** Variabilità dello spessore della cute e delle sue componenti nelle diverse zone corporee: **a** palpebra; **b** ascella; **c** cuoiu capelluto; **d** naso; **e** dorso; **f** palmo delle mani



**Fig. 1.4** Differenti aspetti della superficie cutanea: **a** aree losangiche, delimitate da solchi superficiali, del dorso della mano; **b** alternanza di pieghe e creste nella zona del gomito; **c** dermatoglifi del polpastrello; **d** depressioni puntiformi, corrispondenti agli sbocchi delle unità pilo-sebacee, sul dorso del naso

equiparabile dal punto di vista dell'organizzazione del tessuto connettivo, è approssimativamente tre volte meno spesso di quello di un adulto. Lo spessore di quest'ultimo rimane costante nel primo anno di vita per poi aumentare gradualmente fino al terzo anno e raddoppiare dal terzo al settimo anno di vita. Un ulteriore incremento si verifica durante la pubertà, dopo la quale esso rimane costante per poi diminuire con l'invecchiamento quando, per il suo assottigliamento, lascia trasparire maggiormente il reticolo venoso sottostante.

La cute, pur aderendo ai piani profondi, presenta una certa mobilità su di essi; ciò facilita i movimenti articolari e consente di sollevarla in pliche, più o meno ampie, nella maggior parte dei distretti corporei.

Il colore della cute varia anzitutto in rapporto alla razza (bianca, nera, gialla ecc.); esistono, però, variazioni nel colore cutaneo anche tra soggetti diversi appartenenti alla stessa razza (fototipi); ciò si verifica, inoltre, anche nello stesso soggetto tra regioni corporee diverse (areola mammaria, genitali, superficie estensoria degli arti, labbra) e in differenti condizioni fisiologiche (esposizione a radiazioni ultraviolette, gravidanza). Il colore deriva da un complesso di fenomeni fisici legati essenzialmente a tre fattori: il colorito del sangue nei vasi, la presenza nella cute di sostanze colorate (pigmenti) e il colore proprio della

cute stessa, che è in grado di variare il suo assorbimento specifico della luce. Il colore roseo della cute dei neonati, per esempio, è dovuto in parte alla maggiore densità dei vasi sanguigni e in parte al minore spessore del derma.

L'aspetto superficiale della cute non è liscio ma ricco di lievi irregolarità che, impedendo un'omogenea riflessione della luce, ne condiziona la scarsa lucentezza.

All'esame obiettivo con lente d'ingrandimento, tali irregolarità si rilevano, variamente distribuite nelle diverse regioni (Fig. 1.4), come:

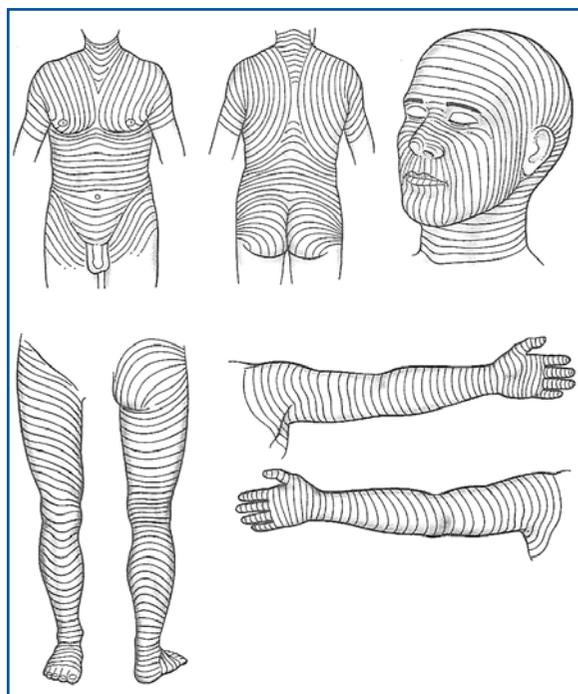
- *depressioni puntiformi*: date dagli sbocchi delle unità pilo-sebacee e dagli orifizi delle ghiandole sudoripare eccrine;
- *solchi superficiali*: si trovano in distretti corporei provvisti di peli, che emergono sempre in corrispondenza di tali solchi o dei loro punti di incrocio. Essi delimitano piccole aree losangiche che formano un fine reticolo osservabile in gran parte della superficie corporea;
- *solchi profondi*: si localizzano nelle zone glabre con disposizione parallela, in modo da delimitare sporgenze lineari dette *creste*, sulla sommità delle quali si trovano, a intervalli regolari, gli orifizi delle ghiandole sudoripare eccrine. A livello palmo-plantare, in corrispondenza delle falangi distali e delle teste

metacarpali e metatarsali, il disegno dei solchi profondi e delle creste assume precise caratteristiche morfologiche (triradio, arco, ansa, vortice), peculiari di ciascun individuo, configurando i cosiddetti *dermatoglifi*;

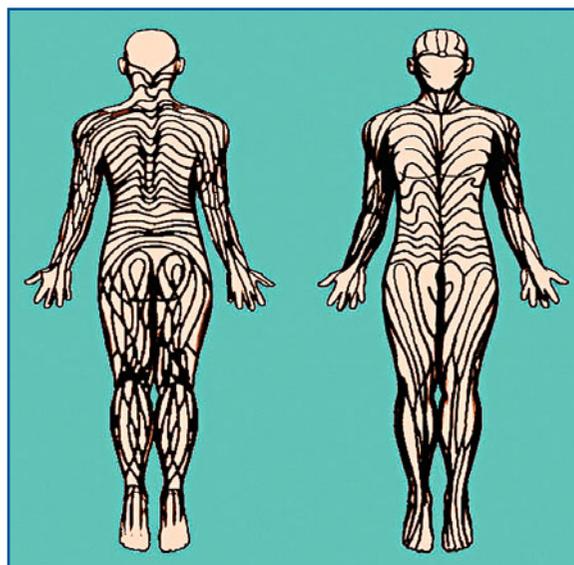
- *creste e pieghe*: nell'adulto le pieghe si osservano alle articolazioni (pieghe articolari) e in corrispondenza di particolari muscoli (pieghe muscolari), specie dei muscoli mimici; si accentuano per la riduzione del tessuto adiposo e per la diminuzione dell'elasticità propria della cute senile (pieghe senili e rughe).

Qualità peculiari della pelle sono l'*elasticità* e la *distensibilità*.

La cute, in condizioni fisiologiche, si trova in stato di tensione elastica, come un involucro di gomma parzialmente gonfiato. La direzione della tensione elastica è ordinata secondo un sistema di linee dette *linee di Langer* (Fig. 1.5); queste ultime sono disposte nella direzione della minore estensibilità, cioè perpendicolarmente alla direzione nella quale la pelle può essere maggiormente distesa. La conoscenza di queste linee è importante dal punto di vista chirurgico in quanto, al



**Fig. 1.5** Orientamento delle linee di tensione elastica di Langer sulla superficie corporea (da: Braun-Falco et al., 2002, con autorizzazione)



**Fig. 1.6** Disposizione sulla superficie corporea delle *linee di Blaschko*, che individuano territori a differente origine embrionaria

fine di ottenere cicatrici esteticamente valide, è necessario praticare le incisioni parallelamente a esse.

Altre linee di notevole importanza nella patogenesi di alcune dermatosi lineari sono le *linee di Blaschko*. Tali linee corrisponderebbero a linee di migrazione seguite da cellule embrionarie proliferanti in direzione antero-laterale a partire dalla cresta neurale (Fig. 1.6). Diverse sono le dermatosi ereditarie, congenite o acquisite disposte secondo dette linee (Tabelle 1.1, 1.2 e 1.3).

La cute umana mostra una rilevante estensibilità alla trazione e capacità di ritornare alle dimensioni precedenti quando la trazione cessa. A determinare tale ca-

**Tabella 1.1** Dermatose ereditarie disposte secondo le linee di Blaschko

- Incontinentia pigmenti
- Ipoplasia dermica focale
- Sindrome di Menkes
- Ipoplasia ectodermica iperidrotica *X-linked*
- Sindrome di Conradi-Hunermann
- Sindrome CHILD\*
- Sindrome oro-faciale di tipo I
- Amiloidosi cutanea familiare (tipo di Partington)
- Macule melanotiche della sindrome di McCune-Albright

\*CHILD (*congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects*), emidisplesia congenita con eritrodermia ittiosiforme e anomalie degli arti.

**Tabella 1.2** Dermatose congenite disposte secondo le linee di Blaschko

- Ipomelanosi di Ito
- Nevo depigmentoso
- Ipomelanosi nevica lineare
- Nevo sebaceo di Jadassohn
- Nevo epidermico
- Ipercheratosi lineare epidermolitica
- Nevo epidermico lineare verrucoso infiammatorio
- Porocheratosi lineare di Mibelli
- Nevo corniculato
- Nevo lineare comedonico
- Malattia di Darier lineare
- Dermatose lineare acantolitica
- Nevo lineare eccrino
- Siringocistoadenoma papillifero
- Nevo a cellule basali lineare
- Sindrome del carcinoma basocellulare nevico unilaterale
- Sindrome di Bart

**Tabella 1.3** Dermatose acquisite disposte secondo le linee di Blaschko

- Lichen striato
- Psoriasi lineare
- Lichen planus lineare
- Mucinosi lineare
- Vitiligine segmentale
- Eruzione da farmaco lineare
- Lupus eritematoso lineare (cutaneo e profondo)
- Lichen sclerosus extragenitale
- Eruzione da farmaco lichenoidale generalizzata
- Atrofoderma lineare di Moulin
- Scleroderma lineare

ratteristica concorrono numerosi fattori: la disposizione, quantità e qualità delle strutture fibrillari del derma; il grado di idratazione cutanea e le sue condizioni trofiche in rapporto a fattori ormonali e metabolici.

In relazione all'età, le principali caratteristiche macroscopiche della cute possono modificarsi, parallelamente a quelle istopatologiche. Anche la cute, infatti, al pari di altri organi, è soggetta a invecchiamento fisiologico intrinseco ed estrinseco. In essa, tuttavia, gli effetti del processo di senescenza si palesano più precocemente e in maniera evidente, essendo questa direttamente visibile e maggiormente esposta al danno da parte di taluni agenti estrinseci, come per esempio le radiazioni solari. Pertanto, al normale invecchiamento cronologico (risultato del danno ossidativo operato dai radicali liberi che si producono nel corso di vari processi metabolici), si sommano in essa, nelle zone fotoesposte (volto, capo, collo e décolleté, braccia, dorso delle mani),

gli effetti del fotoinvecchiamento (correlato all'entità dell'esposizione solare cumulativa). Caratteristiche macroscopiche peculiari dell'invecchiamento cutaneo intrinseco (cronoinvecchiamento) sono la comparsa di rughe lievi, la lassità e perdita di elasticità, talune alterazioni funzionali (compromissione della funzione barriera, aumentata fragilità, ridotte capacità riparative con prolungamento del tempo di guarigione delle ferite, diminuzione dell'acuità della percezione sensoriale), nonché l'eventuale sviluppo di neoplasie benigne (cheratosi seborroiche ecc.). Tipiche alterazioni riconducibili al fotoinvecchiamento, la cui entità varia in relazione a caratteristiche individuali (razza caucasica, basso fototipo, eccessiva esposizione solare cumulativa di tipo occupazionale o ricreativo), sono la comparsa di rugosità profonde e di lassità grossolana della cute, la cui superficie, spesso ruvida, tende ad acquisire un colorito giallastro (elastosi), le teleangectasie, le discromie e, talora, lo sviluppo di lesioni precancerose (cheratosi attiniche ecc.) o francamente maligne (epiteliomi).

Gli effetti delle radiazioni solari si ripercuotono negativamente sulla morfologia e funzionalità delle cellule epidermiche, che presentano disregolazione del ciclo cellulare e possibile iperplasia, nonché sui costituenti della matrice dermica (collagene, fibre elastiche ecc.), a carico dei quali si osservano fenomeni di accumulo e processi degenerativi di ordine vario (ispessimento, omogeneizzazione, frammentazione ecc.).

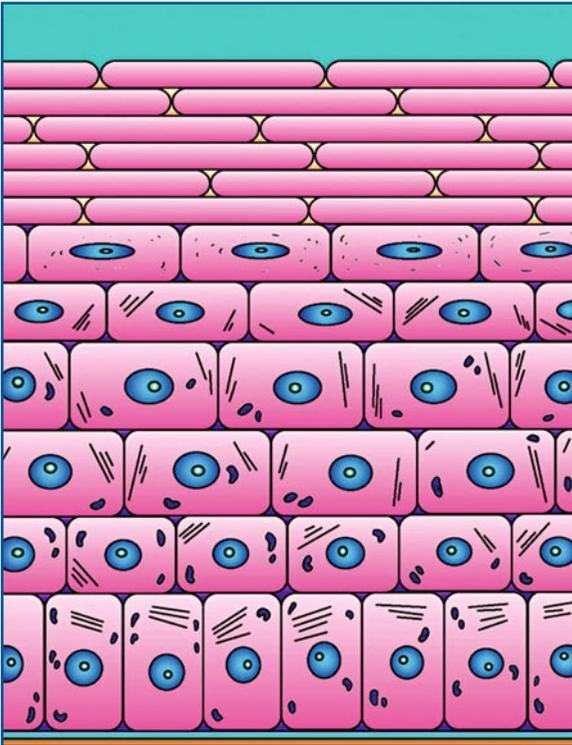
### Cute (caratteri macroscopici)

Caratterizzata da:

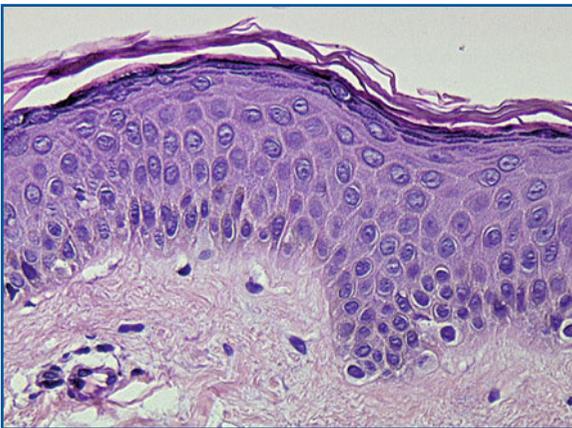
- Tre costituenti fondamentali, rappresentati da epidermide, derma e ipoderma, nonché dagli annessi cutanei, comprendenti le unità pilo-sebacee, le ghiandole sudoripare e le unghie
- Estensione (1,5-2 m), peso (in media 15 kg), spessore (0,5-4 mm) e colore ampiamente variabili in relazione alle caratteristiche individuali
- Superficie irregolare per presenza di depressioni puntiformi, solchi superficiali e profondi, creste e pieghe
- Elasticità e distensibilità, con direzioni di tensione elastica orientate lungo le "linee di Langer"

### 1.1.3 Epidermide

Circa il 95% di tutti gli elementi cellulari dell'epidermide è rappresentato dai *cheratinociti*, che costitui-



**Fig. 1.7** Rappresentazione schematica dell'epidermide e dei suoi strati



**Fig. 1.8** Epidermide: aspetto istologico

scono un epitelio pavimentoso pluristratificato cheratinizzato, costantemente in grado di rinnovarsi in circa 60 giorni, organizzato in strati distinti, che dall'interno all'esterno sono denominati basale, spinoso, granuloso, lucido (presente solo a livello palmo-plantare) e corneo (Figg. 1.7 e 1.8). Sono inoltre presenti altre cellule co-

siddette "ospiti": *melanociti*, *cellule di Langerhans*, *cellule di Merkel* e *linfociti*.

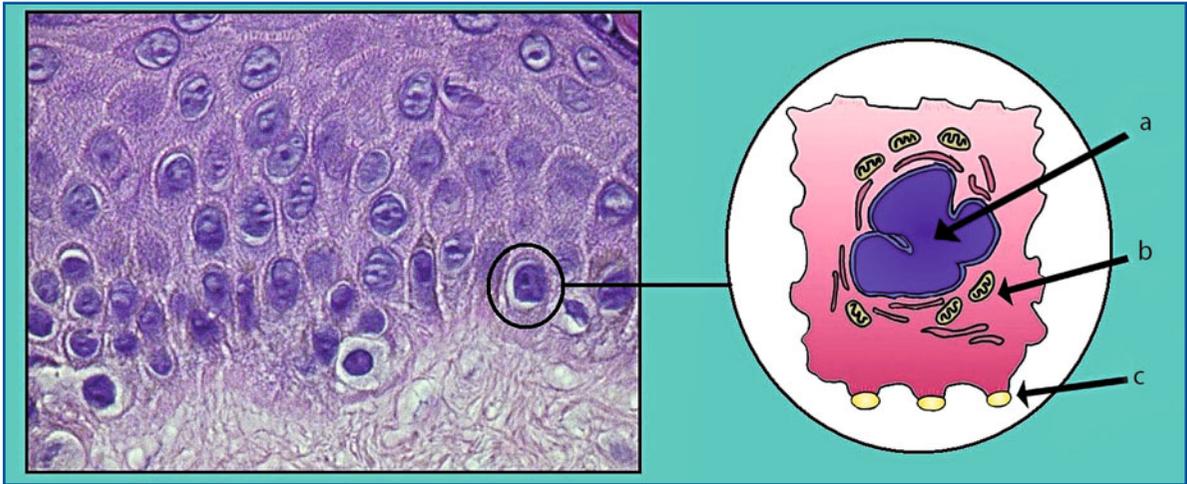
### 1.1.3.1 Strati epidermici

Lo *strato basale* si compone di uno strato di cellule piccole, cuboidali e/o cilindriche, disposte a palizzata, con l'asse maggiore perpendicolare alla giunzione dermo-epidermica (GDE) (Fig. 1.9).

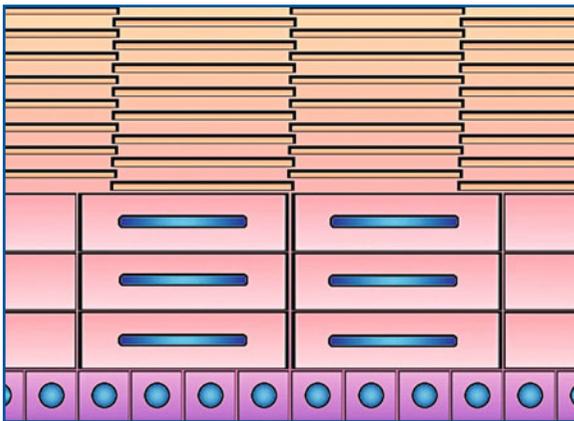
Queste cellule contengono un grosso nucleo ricco di cromatina con citoplasma basofilo, con molti ribosomi e densi tonofilamenti (microfilamenti di cheratina K5, K14 e K15). Nel citoplasma delle cellule basali, inoltre, è possibile trovare fini granulazioni di colore bruno, che rappresentano granuli di melanina ceduti alla cellula dai melanociti circostanti. Le cellule basali sono strettamente addossate le une alle altre, per cui le giunzioni intercellulari, anche se presenti, non risultano visibili alla microscopia ottica. Nella porzione inferiore della cellula, che poggia sulla membrana basale, l'osservazione ultrastrutturale permette di evidenziare strutture specializzate per l'adesione al substrato, gli emidesmosomi. Dal momento che la continua riproduzione dell'epidermide è legata alla divisione degli elementi basali, non è raro il riscontro di figure mitotiche.

Lo strato basale è popolato da due tipi cellulari, profondamente diversi tra loro per quanto riguarda il ciclo cellulare: le "cellule staminali" (*stem cells*), che rappresentano il 2-7% dei cheratinociti basali, e le "cellule che si moltiplicano in maniera transitoria" (*transient amplifying cells*). Le prime, situate nella profondità dei solchi epidermici, sono capaci di moltiplicarsi praticamente senza alcun limite, mentre le seconde, che derivano dalle prime, sono in grado di replicarsi soltanto per un numero limitato di cicli cellulari, al termine dei quali vanno incontro a *differenziazione terminale* man mano che si spostano dallo strato basale agli strati più superficiali dell'epidermide.

Considerando, pertanto, una singola cellula staminale, con il relativo corredo di cellule che si moltiplicano in maniera transitoria e di cellule a differenziazione terminale, si individua nel contesto dell'epidermide un gruppo distinto, spazialmente circoscrivibile, di cheratinociti definito come *unità di proliferazione epidermica*, organizzato in colonne verticali (Fig. 1.10) visualizzabili con la microscopia elettronica a scansione su campioni congelati.



**Fig. 1.9** A sinistra, particolare dell'aspetto istologico dell'epidermide in cui sono ben apprezzabili i caratteri morfologici delle *cellule basali*, a morfologia cilindrica, citoplasma basofilo e nucleo ricco di cromatina; a destra, raffigurazione schematica di un cheratinocita basale: (a) nucleo; (b) organuli endocellulari; (c) emidesmosomi



**Fig. 1.10** Raffigurazione schematica delle unità di proliferazione epidermica, organizzate in colonne verticali, derivanti da singole cellule staminali

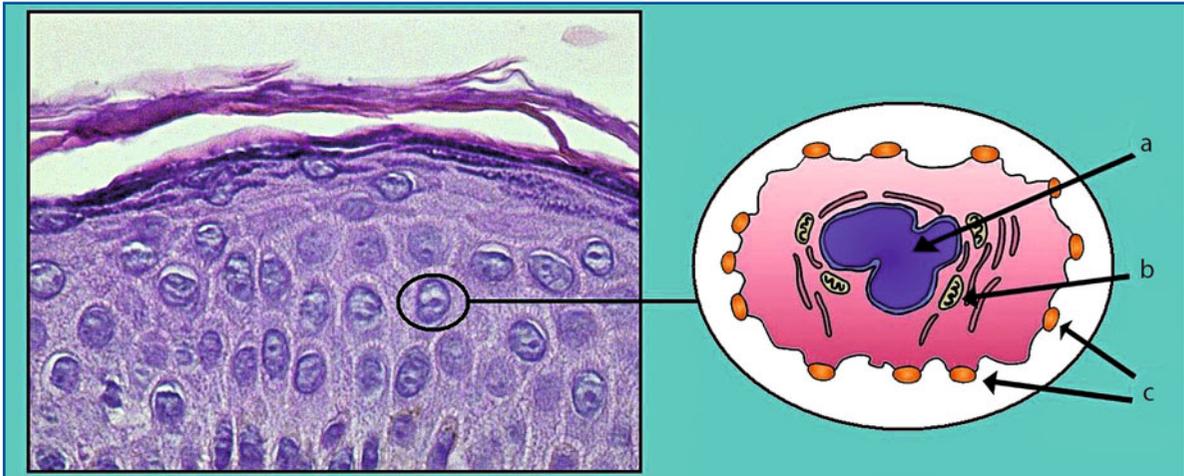
### Strato basale

Caratterizzato da:

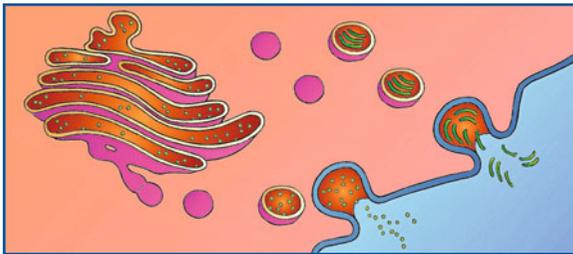
- Cellule basofile cuboidali o prismatiche in monostrato di derivazione ectodermica
- Occasionali figure mitotiche
- Cellule staminali poste al fondo degli zaffi epidermici interpapillari
- Emidesmosomi al polo basale dei cheratinociti
- Citoscheletro formato da microfilamenti di cheratina (K5, K14 e K15)

Lo *strato spinoso*, al di sopra, si distingue per la presenza di numerose placche desmosomiali di connessione intercellulare. È costituito da diverse filiere di cellule di forma poliedrica, più voluminose di quelle dello strato basale, che, quanto più ci si avvicina alla superficie, tanto più diventano appiattite. Il citoplasma di queste cellule, debolmente basofilo negli strati profondi, diviene gradatamente acidofilo e contiene complessi melanosomici e fasci di tonofibrille compatte e numerose che, al microscopio elettronico, appaiono costituite da tonofilamenti di circa 9 nm di diametro (citocheratine di tipo K1, K2 e K10). Il loro nucleo ha forma rotondeggiante e cromatina meno densa, con 1 o 2 nucleoli ben evidenti (Fig. 1.11).

Nelle cellule più superficiali dello strato spinoso si evidenziano al microscopio elettronico organuli rotondeggianti delimitati da una membrana e con struttura interna multilamellare. Questi organuli, detti *cheratinosomi* o *corpi lamellari*, oppure *corpi di Odland*, che originano dall'apparato del Golgi e si dispongono alla periferia della cellula, contengono i precursori dei lipidi di barriera epidermici sotto forma di strutture multilamellari appiattite, nonché glicoproteine, complessi polisaccaridici ed enzimi idrolitici (Fig. 1.12). Le acilglucosilceramidi, precursori delle ceramidi presenti all'interno dei cheratinosomi, agiscono qui come "bulloni molecolari" saldando, al loro interno, i doppi strati lipidici adiacenti che possono pertanto impilarsi costituendo le strutture multilamellari.



**Fig. 1.11** A sinistra, particolare dell'aspetto istologico dell'epidermide in cui sono ben apprezzabili i caratteri morfologici dello *strato spinoso*, costituito da diversi strati di cellule poliedriche con nucleoli evidenti, a citoplasma debolmente basofilo o acidofilo negli strati più superficiali, ed evidenti "spine" desmosomiali; a destra, raffigurazione schematica di un cheratinocita dello *strato spinoso*: (a) nucleo; (b) organuli endocellulari; (c) desmosomi



**Fig. 1.12** Raffigurazione schematica dei *cheratinosomi* (o corpi lamellari o corpi di Odland), originanti come strutture multilamellari appiattite dall'apparato del Golgi e successivamente estrusi nello spazio intercellulare, dove danno origine ai lipidi di barriera epidermici

### Strato spinoso

Caratterizzato da:

- Cellule in multistrato più voluminose e acidofile rispetto a quelle dello strato basale, connesse da evidenti giunzioni desmosomiali (spine)
- Cheratinosomi negli strati più superficiali
- Assenza di figure mitotiche
- Citoscheletro formato da tonofibrille di cheratina (K1, K2 e K10)

Lo *strato granuloso* è abitualmente costituito da 2-3 filiere di cellule notevolmente appiattite, ricche di tonofilamenti, senza evidenti ponti intercellulari, con nuclei piccoli, a contorni irregolari, disposti con asse maggiore parallelo alla superficie cutanea e con cromatina addensata. Il cito-

plasma è ripieno di granulazioni birifrangenti, intensamente basofile, dette *granuli di cheratoialina* (Fig. 1.13).

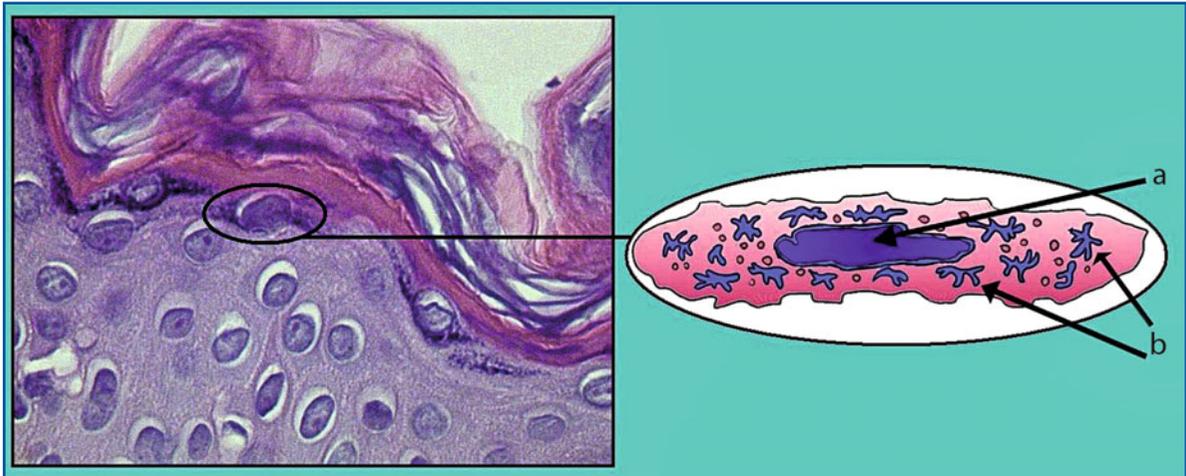
La cheratoialina è una proteina acida altamente fosforilata e a elevato peso molecolare ricca di istidina, da cui prende origine la *filaggrina*. Tale proteina basica funge da matrice per il corretto assemblaggio delle fibre cheratiniche e viene successivamente degradata, a opera di enzimi idrolitici, nei suoi costituenti elementari, i quali entrano a far parte del *natural moisturizing factor* (NMF), importante per il mantenimento dell'idratazione dello strato corneo. All'osservazione ultrastrutturale la cheratoialina si presenta sotto forma di granuli irregolari, intensamente osmiofili, intimamente associati ai tonofilamenti. Nello strato granuloso i cheratinosomi si fondono alla membrana plasmatica versando per esocitosi il loro contenuto negli spazi extracellulari.

### Strato granuloso

Caratterizzato da:

- 2-3 filiere di cellule appiattite ricche di tonofilamenti
- Granuli basofili di cheratoialina contenenti filaggrina
- Cheratinosomi (o corpi lamellari o corpi di Odland)

Lo *strato lucido* si rileva solo a livello palmo-plantare; appare costituito da 1-2 file di cellule appiattite, a contorni mal definiti, prive di nucleo o con residui nu-



**Fig. 1.13** A sinistra, particolare dell'aspetto istologico dell'epidermide in cui sono ben apprezzabili i caratteri morfologici dello *strato granuloso*, costituito da due filiere di cellule appiattite contenenti granuli basofili di cheratoialina; a destra, raffigurazione schematica di un cheratinocita dello strato granuloso: (a) nucleo; (b) cheratinosomi e granuli di cheratoialina

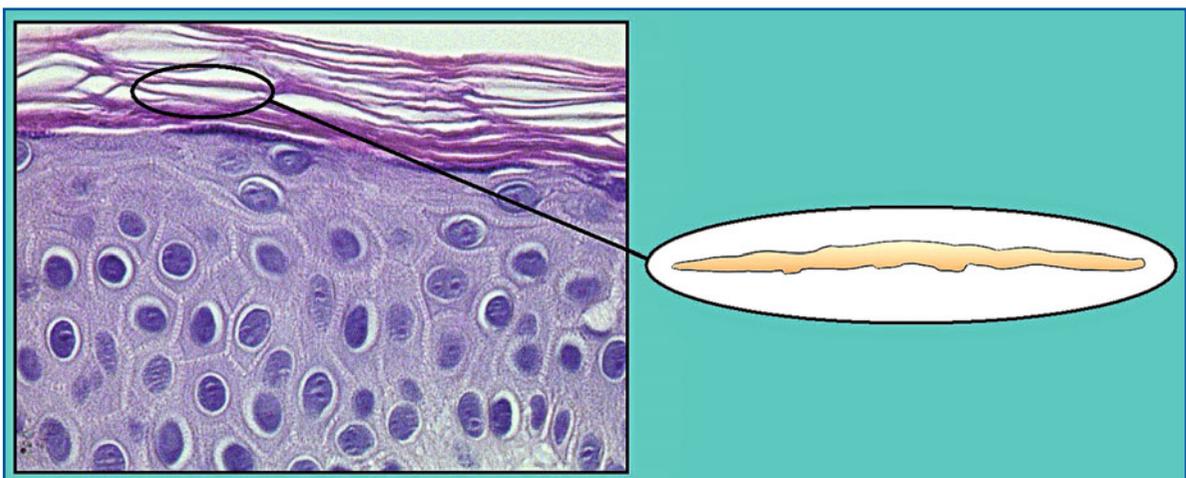
cleari, a citoplasma omogeneo per la presenza di una sostanza detta eleidina, che rifrange la luce e non è colorabile all'ematossilina.

#### Strato lucido

Caratterizzato da:

- Presenza esclusivamente in sede palmo-plantare
- 1-2 filiere di cellule appiattite non colorabili alle colorazioni standard, come l'ematossilina-eosina
- Ricchezza di eleidina

Lo *strato corneo* appare formato da cellule appiattite embricate tra loro, ampie e poligonali, di aspetto lamellare, prive di nucleo e con citoplasma eosinofilo amorfo e omogeneo ripieno di filaggrina e di abbondanti fibre cheratiniche. Tali cellule, dette *corneociti*, appaiono delimitate da un rigido involucro esterno (*cornified cell envelope*), costituito da una proteina ricca di ponti disolfuro e di residui di glutamina (*involucrina*, prodotta dall'enzima transglutaminasi), alla cui superficie sono ancorate covalentemente molecole lipidiche (*idrossiceramidi*) (Fig. 1.14).



**Fig. 1.14** A sinistra, particolare dell'aspetto istologico dell'epidermide in cui sono ben apprezzabili i caratteri morfologici dello *strato corneo*, costituito da più strati di cellule appiattite di aspetto lamellare, eosinofile e prive di nucleo; a destra, raffigurazione schematica di un corneocita, di aspetto amorfo

Il loro contenuto idrico è fortemente ridotto rispetto a quello delle cellule degli strati inferiori (10-30% contro 70%).

### Strato corneo

Caratterizzato da:

- Cellule poligonali appiattite in multistrato, prive di nucleo e con citoplasma eosinofilo amorfo ripieno di cheratina e delimitato da un involucre rigido (*cornified cell envelope*)
- Degradazione delle giunzioni desmosomiali, che prelude alla fisiologica desquamazione
- Ridotto contenuto idrico
- Spazi intercellulari occupati da lipidi (ceramidi)

Il cheratinocita è la cellula numericamente più rappresentata nell'epidermide e la sua evoluzione maturativa, da elemento metabolicamente molto attivo a cellula morta interamente cheratinizzata, determina quelle variazioni morfologiche che permettono la suddivisione dell'epidermide in più strati e che vengono indicate con il termine *cheratinizzazione* (Fig. 1.15). Tale processo di citomorfo cornea inizia già nello strato basale, con la trasformazione delle proteine globose del cheratinocita basale in specifiche scleroproteine fibrose a basso peso molecolare, evidenziabili all'esame ultrastrutturale, dette tonofilamenti o filamenti intermedi (citocheratine), che si organizzano, nello strato spinoso, in ammassi di tonofibrille. Le citocheratine costituiscono la porzione portante del citoscheletro intracellulare dei cheratinociti, che connette il carsioscheletro perinucleare ai desmosomi, e sono suddivise in due sottoclassi: le citocheratine acide di tipo I (K9-20) e le citocheratine neutro-basiche di tipo II (K1-8). Le K1, K2 e K10, molecole più grandi, si ritrovano nello strato soprabasale dell'epidermide umana normale, mentre le K5, K14 e K15, di misura intermedia, appaiono co-esprese nei cheratinociti basali. Le citocheratine più piccole, quali le K8, K18 e K19, si rilevano negli epiteli semplici. L'identificazione delle citocheratine con metodiche di immunostochimica è utile in quanto può permettere di attribuire all'istotipo epiteliale, o più specificamente epidermico, cellule di aspetto istologico indifferenziato (per esempio, cellule immature o tumorali).

A livello dello strato corneo le singole strutture multilamellari derivanti dai cheratinosomi riversate nello spazio extracellulare si fondono a costituire una sostanza intercellulare cementante composta da strati alterni di

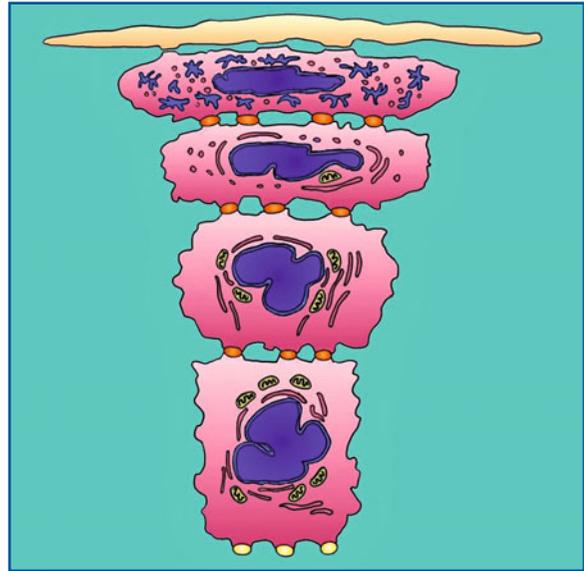


Fig. 1.15 Rappresentazione schematica del processo di citomorfo cornea dell'epidermide (*cheratinizzazione*)

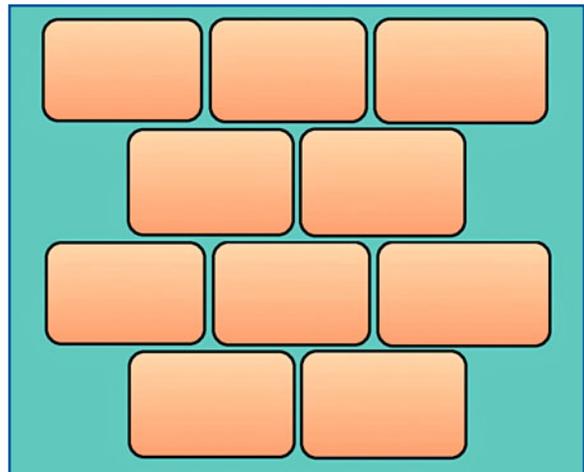


Fig. 1.16 Rappresentazione schematica della struttura a "mattoni e cemento" dello strato corneo dell'epidermide

molecole lipidiche e acqua, organizzate in una struttura multistrato; le acilglucosilceramidi perdono il glucosio, generando le ceramidi (o sfingolipidi) (vedi Fig. 1.12).

Nel complesso, si può immaginare lo strato corneo come un muro di mattoni in cui i corneociti (mattoni), appaiono immersi in una continua matrice idrofoba (cemento) di lipidi organizzati secondo una configurazione definita dagli anglosassoni *bricks and mortar* (Fig. 1.16).

Nella parte più profonda dello strato corneo i corneociti sono strettamente compattati (*corneum*

*compactum*), mentre in quella più superficiale, per effetto di una fisiologica degradazione delle giunzioni intercellulari, sono separati da lacune di aria contenenti lipidi (*corneum disjunctum*) e si distaccano sotto forma di lamelle cornee in modo inapparente dando luogo alla fisiologica desquamazione.

La matrice lipidica idrofoba degli spazi intercellulari costituisce il 20% del volume dello strato corneo e rappresenta un elemento essenziale per la funzione barriera della cute. Ogni corneocita può essere immaginato come un complesso proteico insolubile costituito principalmente da una matrice macrofibrillare di cheratina. I lipidi della matrice intercellulare, la maggior parte dei quali deriva dai corpi lamellari dei cheratinociti dello strato spinoso e granuloso, sono invece rappresentati da tre elementi fondamentali: ceramidi (50% del volume totale), acidi grassi liberi (10-20%) e colesterolo (circa 25%).

Le ceramidi, delle quali sono note 9 specie diverse, contengono *acido linoleico*, un acido grasso essenziale, e sono componenti strutturalmente fondamentali ai fini della formazione e del mantenimento della barriera cutanea. La presenza nella loro molecola delle lunghe catene alifatiche consente infatti il loro assemblaggio stabile e compatto, in grado di conferire impermeabilità ottimale alla sostanza intercellulare. Gli acidi grassi liberi, invece, comprendono una miscela di acidi grassi essenziali e acidi grassi non essenziali, entrambi importanti nel costituire la barriera. Il colesterolo, infine, deriva direttamente dalla secrezione dei corpi lamellari.

La composizione dei lipidi epidermici varia nei diversi strati dell'epidermide. Al contrario delle membrane plasmatiche cheratinocitarie epidermiche, nello strato corneo normale non si ritrovano infatti fosfolipidi. Inoltre, trigliceridi, acidi grassi saturi a catena corta e acidi grassi insaturi, spesso inclusi come costituenti dello strato corneo, in realtà rappresentano solo contaminanti di origine sebacea e, come tali, non rivestono un ruolo significativo nella funzione barriera.

Il processo di citomorfosi cornea si estrinseca in modo leggermente differente nelle diverse età della vita.

L'epidermide della cute neonatale possiede tutti gli strati della cute di un adulto, ma è più sottile; le cellule contengono un minor quantitativo di glicogeno e lo strato corneo risulta più permeabile rispetto a quello dell'adulto. Tali differenze tendono a scomparire a partire dall'inizio del terzo trimestre di vita.

Nel soggetto anziano, mentre lo strato corneo mantiene il proprio spessore, l'epidermide *in toto* si assottiglia per effetto di una diminuzione del numero delle fi-

liere cellulari dello strato spinoso. L'assottigliamento epidermico è determinato dal ridotto *turnover* cellulare, che appare dimezzato dalla terza decade di vita quale conseguenza di una diminuzione delle capacità proliferative correlabile all'età. Si osserva anche una riduzione della coesione intercorneocitaria, con conseguente alterazione della funzione barriera e insorgenza di xerosi cutanea. Nel fotoinvecchiamento si verificano inoltre un'alterazione e uno scompaginamento citoarchitetturale dei cheratinociti (modificazioni di forma, grandezza e grado di differenziazione), che possono presentare atipie nucleari, con comparsa di aree alterne di atrofia epidermica e iperplasia displastica quale effetto di cambiamenti dell'espressione genica (alterata trasduzione del segnale e de-differenziazione).

### **Cheratinizzazione**

Caratterizzata da:

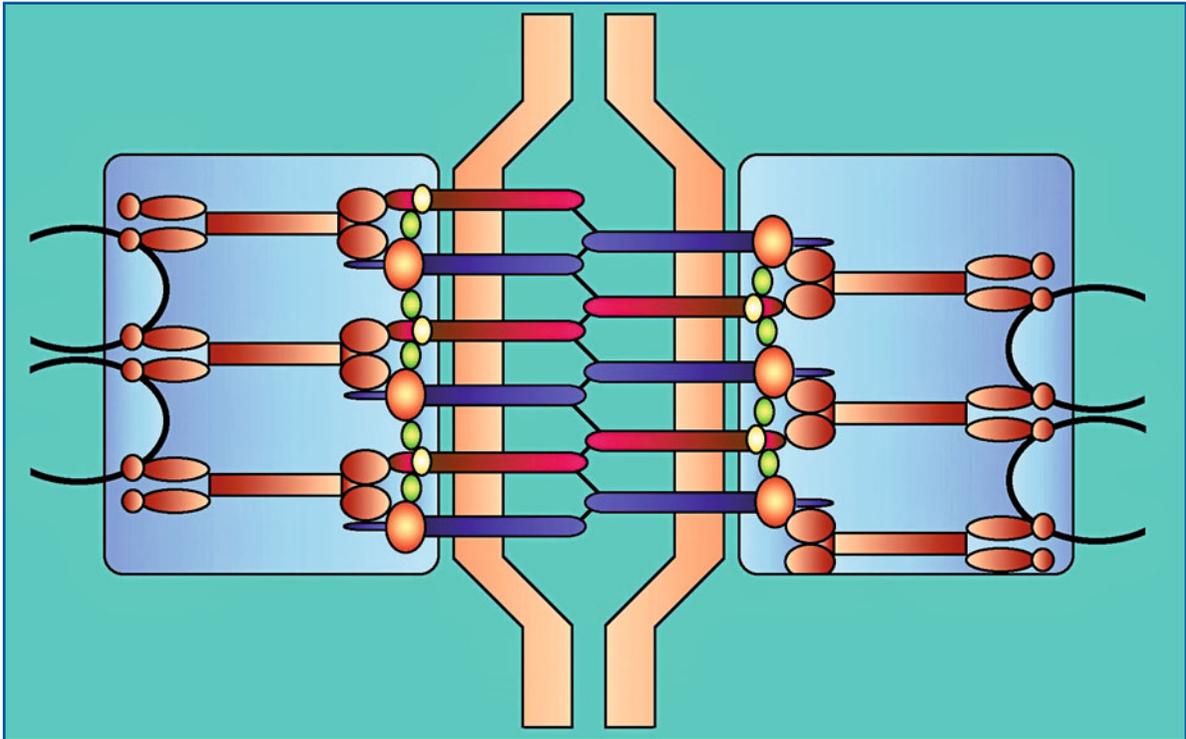
- Processo di citomorfosi cornea che evolve con l'accumulo di cheratina
- Formazione di una sostanza intercellulare cementante ricca di ceramidi derivante dall'estrusione dei lipidi contenuti all'interno dei corpi lamellari
- Costituzione di una struttura compatta a "mattoni e cemento", scarsamente permeabile e fondamentale per il mantenimento della funzione barriera

### **1.1.3.2 Giunzioni intraepidermiche**

#### **Desmosomi**

I desmosomi o *maculae adherentes* hanno principalmente la funzione di tenere stabilmente legate le cellule tra loro, creando altresì un saldo collegamento tra il citoscheletro e la membrana cellulare. Sono formati da placche di attacco, con filamenti intracitoplasmatici che convergono verso di essa senza passare da cellula a cellula, e da sostanza cementante intercellulare (Fig. 1.17).

La placca di attacco si compone di proteine intracellulari non glicosilate (placoglobina, desmoplachine [DPK 1 e 2], placofiline [PKP 1, 2, 3 e 4], envoplachina, periplachina, epiplachina, corneodesmosina) che legano i filamenti intermedi di cheratina del citoscheletro, mentre la sostanza cementante è costituita da proteine transmembrana con una porzione extracellulare glicosilata (desmogleine DSG 1, 2, 3, 4 e desmocolline DSC 1, 2 e 3).



**Fig. 1.17** Raffigurazione schematica delle diverse componenti delle giunzioni desmosomiali: la *placca di attacco* (azzurro) contiene *placoglobina*, *desmoplachine* e *placofiline* (rispettivamente arancio, marrone e verde) che legano i *filamenti intermedi* di cheratina del citoscheletro (nero), mentre la sostanza cementante è costituita da *desmogleine* e *desmocolline* (blu, rosso) che attraversano la *membrana citoplasmatica esterna* (rosa) mettendosi in rapporto, tramite la porzione extracellulare, con la loro simmetrica controparte

Queste ultime sono molecole di adesione appartenenti al gruppo delle E-caderine, che sul lato extracellulare interagiscono con le proteine transmembrana delle cellule adiacenti tramite un legame calcio-dipendente, e su quello citoplasmatico si legano alla placoglobina (anche nota come  $\gamma$ -catenina) della placca di attacco. La placoglobina interagisce con la desmoplachina, localizzata più profondamente nell'ambito della placca desmosomiale, che, a sua volta, si attacca ai filamenti intermedi del citoscheletro. Altre molecole presenti nella placca desmosomiale, come le placofiline, hanno verosimilmente la funzione di facilitare l'assemblaggio tridimensionale delle componenti principali e il loro raggruppamento in formazioni giunzionali strutturate e compatte.

Le desmogleine, la cui distribuzione quantitativa varia nelle diverse regioni cutanee e mucose, rappresentano il *target* immunologico in alcune patologie bollose autoimmuni appartenenti al gruppo del pemfigo.

In particolare, la DSG 3 (130 kDa), espressa negli strati basali e sovrabasali dell'epidermide, è il *target* della risposta anticorpale nel *pemfigo volgare*, caratte-

rizzato da bolle a sede intraepidermica sovrabasale, mentre la DSG 1 (160 kDa), espressa solo negli strati più superficiali dell'epitelio, è l'antigene del *pemfigo foliaceo*, caratterizzato appunto da un piano di clivaggio a localizzazione alta e subcornea. Poiché la DSG 3, ma non la 1, è intensamente espressa anche a livello delle mucose, il pemfigo volgare, a differenza di quello foliaceo, è contraddistinto dallo sviluppo di lesioni mucose oltre che cutanee. Anche alcune componenti delle placche desmosomiali di attacco, quali la placoglobina e le desmoplachine, possono essere implicate nella patogenesi di malattie bollose autoimmuni, come per esempio il *pemfigo paraneoplastico*. Recentemente è stato inoltre dimostrato che l'alterazione geneticamente determinata di alcune di tali componenti desmosomiali (placofiline, placoglobine) è alla base di talune ereditarie (cardiomiopatia), suggerendo un importante ruolo funzionale di tali molecole, ai fini della comunicazione intercellulare, dei processi differenziativi e del corretto sviluppo embrionale, anche in altri tessuti (Tabella 1.4).

**Tabella 1.4** Componenti desmosomiali e dermatosi correlate

Componenti desmosomiali	Dermatosi patogeneticamente correlate
Periplachina	Pemfigo paraneoplastico*
Envoplachina	Pemfigo paraneoplastico*
Epiplachina	Pemfigo paraneoplastico*
Corneodesmosina	Ipotricosi simplex
Desmoplachina	Cheratodermia palmo-plantare striata
	Sindrome di Carvajal (cheratodermia e capelli lanosi associati o meno a cardiomiopatia)
	Epidermosi bollosa acantolitica
	Eritema polimorfo*
	Pemfigo paraneoplastico*
Placofiline	Displasia ectodermica associata a fragilità cutanea (PKP1)
Placoglobina	Malattia di Naxos (cheratodermia e capelli lanosi associati a cardiomiopatia)
	Pemfigo paraneoplastico*
Desmogleine	Cheratodermia palmo-plantare striata (DSG1)
	Ipotricosi recessiva (DSG4)
	Pemfigo volgare* (DSG3)
	Pemfigo foliaceo* (DSG1)
	Pemfigo paraneoplastico*
	<i>Staphylococcal scalded skin syndrome</i> (DSG1)*
Desmocolline	Pemfigo a IgA* (DSC1)
	Pemfigo atipico* (DSC1-3)

\*Forme acquisite.

### Desmosomi

Caratterizzati da:

- Placche di attacco endocellulari, connesse ai filamenti del citoscheletro (tramite la placoglobina, con la mediazione della desmoplachina), giustapposte e cementate da una sostanza intercellulare contenente proteine glicosilate transmembrana (molecole di adesione)
- Molecole di adesione (desmogleine e desmocolline) appartenenti al gruppo delle caderine
- Distribuzione quantitativa dei determinanti antigenici variabile a seconda della sede mucocutanea

### Adherens junctions

Nelle *adherens junctions*, a differenza dei desmosomi, è contenuta, oltre alla placoglobina (o  $\gamma$ -catenina), la  $\beta$ -catenina, una molecola diversa ma a essa affine, che sul versante esterno interagisce con la porzione intracitoplasmatica delle caderine transmembrana e su quello intracellulare media il legame all' $\alpha$ -catenina.

Quest'ultima, a sua volta, si connette, tramite un'altra molecola detta *vinculina*, ai microfilamenti di *actina* del citoscheletro. Si pensa che le *adherens junctions* siano coinvolte soprattutto nei processi di adesione intercheratinocitaria e al substrato correlati all'attività motoria dei cheratinociti, importanti per esempio nei fenomeni di riepitelizzazione che hanno luogo nel corso dei processi riparativi.

### Gap junctions

Le *gap junctions* (giunzioni serrate, *maculae communicantes*) sono rappresentate da piccoli canali che mettono in comunicazione tra loro i cheratinociti e che rivestono un ruolo negli scambi intercellulari di ioni e di sostanze a basso peso molecolare; quindi potrebbero essere determinanti nel regolare la differenziazione e la maturazione cellulare. Queste giunzioni mancano nello strato corneo.

### Tight junctions

Le *tight junctions* (*zonulae occludentes*), per lo più presenti a livello dello strato granuloso, originano dalla fusione di due membrane plasmatiche adiacenti con

scomparsa dello spazio intercellulare. Pertanto, tali giunzioni creano una specie di impedimento alla diffusione dei fluidi extracellulari. Esse, oltre a contribuire alla funzione barriera della cute, esplicano verosimilmente un ruolo nel mantenimento della polarità cellulare.

#### Giunzioni intercellulari intraepidermiche e loro funzioni

- *Desmosomi* – Legano stabilmente le cellule tra loro creando un collegamento tra il citoscheletro e la membrana
- *Gap junctions* – Mettono in comunicazione i cheratinociti consentendo gli scambi intercellulari
- *Tight junctions* – Creano una barriera alla diffusione dei fluidi intercellulari
- *Adherens junctions* – Mediano l'adesione intercellulare e al substrato transitoriamente correlata all'attività motoria dei cheratinociti nel corso dei processi riparativi

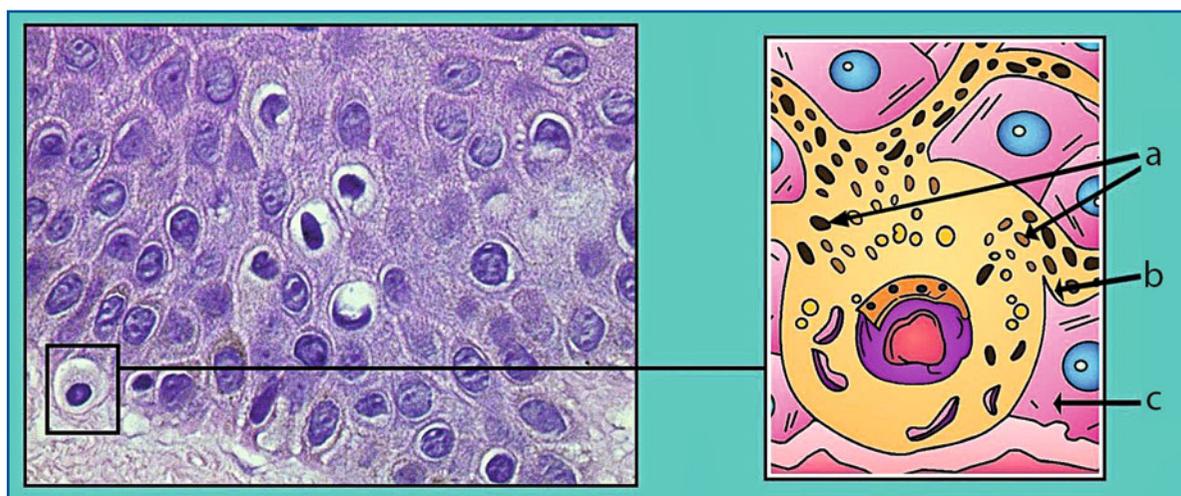
### 1.1.3.3 Cellule ospiti

#### Melanociti

I melanociti originano dalla cresta neurale e si localizzano fra i cheratinociti a livello dello strato basale, con un rapporto di circa 1:10 nei confronti delle cellule basali, uguale in entrambi i sessi e in tutte le razze. Con l'età, invece, il loro numero tende a ridursi e si osserva altresì un'irregolarità della loro distribuzione e della loro attività funzionale. Al microscopio ottico appaiono con nucleo piccolo ipercromatico, basofilo, di forma rotondeggiante, citoplasma chiaro e prolungamenti dendritici che si insinuano tra le cellule limitrofe, ripieni di granuli di melanina (Fig. 1.18). Vengono meglio evidenziati con alcune colorazioni istochimiche, come l'impregnazione argentea e la dopa-reazione.

All'osservazione ultramicroscopica appaiono privi di tonofilamenti e di desmosomi, mentre contengono organuli enzimaticamente attivi in cui si forma il pigmento melanico, i *melanosomi*.

Nello sviluppo dei melanosomi, che vede il passaggio dall'apparato del Golgi ai prolungamenti dendritici, si distinguono quattro stadi:



**Fig. 1.18** A sinistra, aspetto al microscopio ottico dei *melanociti*, che appaiono come cellule rotondeggianti a citoplasma chiaro con nucleo ipercromatico e basofilo, intercalate ai cheratinociti dello strato basale; al polo superiore dei cheratinociti basali è possibile apprezzare fini granulazioni di colore bruno corrispondenti alla melanina ceduta dai melanociti contigui. A destra, raffigurazione schematica di un *melanocita*, contenente granuli di melanina (*melanosomi*) in vario stadio di melanizzazione (a), con i caratteristici prolungamenti dendritici (b) che si insinuano tra i cheratinociti limitrofi (c)

- stadio 1: vescicole rotondeggianti derivate dall'apparato del Golgi, attività tirosinasi presente, non pigmentate;
- stadio 2: vescicole ovali con numerosi microfilamenti, attività enzimatica presente, non pigmentate;
- stadio 3: struttura interna oscurata da depositi elettrondensi di melanina; attività tirosinasi diminuita;
- stadio 4: particelle elettrondense, pigmentate, attività tirosinasi assente.

Il cheratinocita, quindi, capta parte dei processi dendritici del melanocita, trasferendo così all'interno del proprio citoplasma il pigmento.

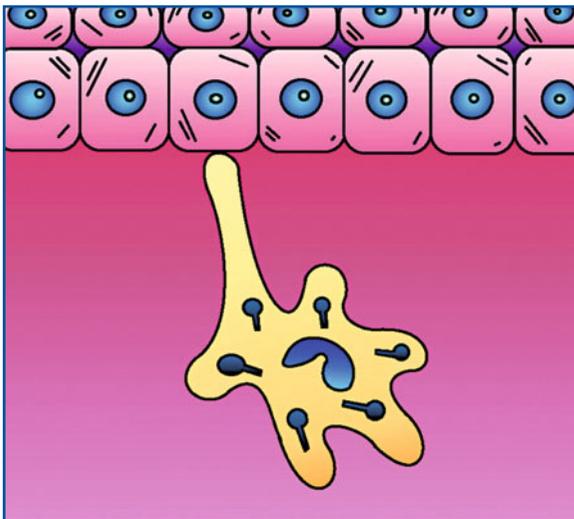
### Melanocita

Caratterizzato da:

- Derivazione neuroectodermica
- Citoplasma chiaro con prolungamenti dendritici che si insinuano tra le cellule limitrofe
- Presenza di melanosomi in vari stadi maturativi, contenenti melanina
- Assenza di tonofilamenti e desmosomi
- Positività alla dopa-reazione
- Positività per l'antigene S-100

### Cellule di Langerhans

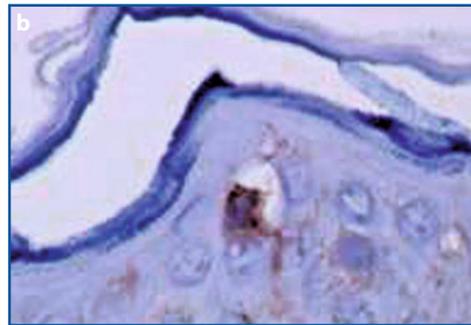
Le cellule di Langerhans sono cellule dendritiche, simili ai melanociti ma prive di pigmento (Fig. 1.19), situate



**Fig. 1.19** Raffigurazione schematica di una *cellula di Langerhans*, con nucleo lobato e caratteristici *granuli di Birbeck* a racchetta da tennis

tra i cheratinociti dello strato basale e spinoso, evidenziabili alla microscopia ottica mediante impregnazione con sali di cromo o con cloruri d'oro (Fig. 1.20).

Al microscopio elettronico presentano un nucleo lobato, sono prive di tonofilamenti e di desmosomi, con-



**Fig. 1.20** Aspetto della cellula di Langerhans al microscopio ottico (**a**), alla colorazione immunocistochimica (**b**) e in microscopia elettronica (**c**) (da: Braun-Falco et al., 2002, con autorizzazione)

tengono mitocondri, lisosomi e un apparato del Golgi ben sviluppato. La loro principale caratteristica morfologica è rappresentata dalla presenza di organuli citoplasmatici noti come *granuli di Birbeck*. Questi granuli possono avere aspetti diversi a seconda del piano di sezione: le immagini più comuni sono a bastoncino con estremità a racchetta da tennis.

Le cellule di Langerhans hanno attività fagocitaria e presentano sulla loro membrana plasmatica gli antigeni di istocompatibilità di classe II DR, DQ e DP e le molecole CD1<sub>a</sub> e CD1<sub>c</sub>. Sono elementi che originano dal midollo osseo (come dimostra l'espressione dell'antigene CD45) e sono in grado di attraversare la parete vasale e la GDE.

La loro principale funzione è quella di captare e presentare l'antigene al linfocita T CD4+ (T-helper). Svolgono pertanto un ruolo essenziale nella sensibilizzazione da contatto, nell'immunosorveglianza verso le infezioni virali e le neoplasie e nel rigetto di trapianto di cute eterologa. Potrebbero inoltre avere un ruolo nel controllo della proliferazione e dell'organizzazione dei cheratinociti. Tendono a ridursi numericamente con il passare degli anni, specie nelle zone fotoesposte, potendo ciò comportare un calo dell'efficienza della risposta immunitaria cutanea nel soggetto anziano.

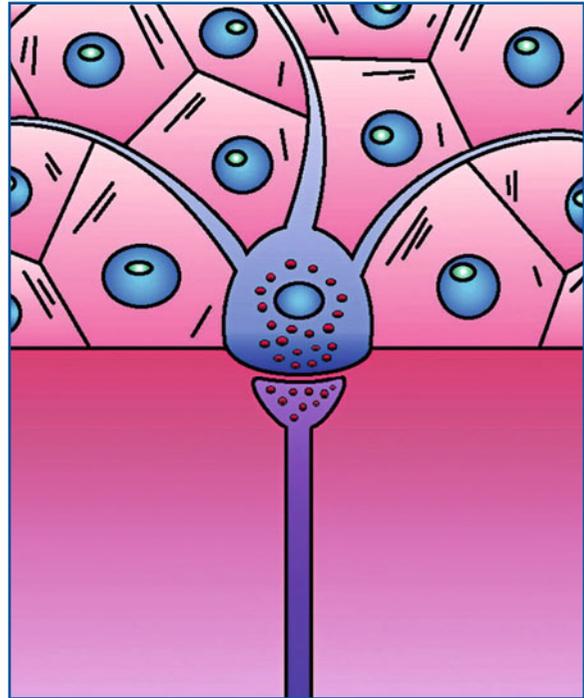
### Cellula di Langerhans

Caratterizzata da:

- Origine mesenchimale da cellule progenitrici midollari
- Morfologia dendritica con nucleo lobato
- Presenza di granuli di Birbeck con aspetto a racchetta da tennis
- Assenza di desmosomi
- Attività fagocitaria
- Positività alla colorazione con sali di cromo o cloruri d'oro
- Positività per l'antigene CD45

### Cellule di Merkel

La cellula di Merkel è una cellula non dendritica, chiara, identificabile con la microscopia elettronica, associata a una terminazione assonica e localizzata sopra la lamina basale. Si ritrova soprattutto a livello della mucosa orale e del follicolo pilifero. Ha citoplasma chiaro, ricco di mitocondri, lisosomi, cheratine di basso peso molecolare, neurofilamenti e granuli neuroendocrini, e nucleo ovalare o lobato (Fig. 1.21).



**Fig. 1.21** Rappresentazione schematica di una *cellula di Merkel* localizzata sopra la lamina basale e associata a una terminazione assonica con una giunzione sinaptica

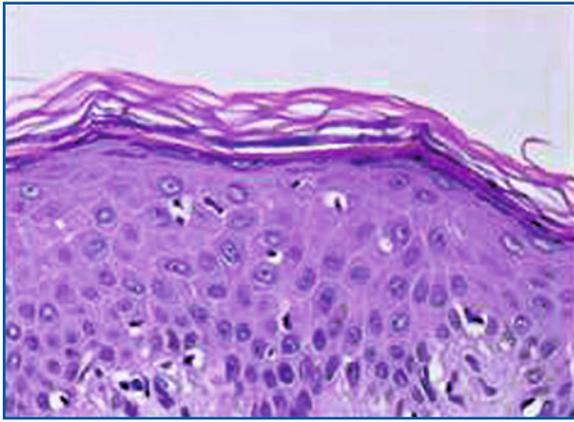
La cellula di Merkel è unita mediante giunzioni desmosomiali ai cheratinociti circostanti ed è in contatto, tramite una struttura sinaptica, con un assone terminale amielinizzato (quest'ultimo complesso viene considerato come un recettore tattile).

Oggi si ritiene che le cellule di Merkel abbiano origine dalla differenziazione, durante la vita embrionale, di cellule staminali epidermiche.

### Cellula di Merkel

Caratterizzata da:

- Origine da cellule staminali epidermiche
- Citoplasma chiaro evidenziabile alla microscopia elettronica
- Presenza di granuli neuroendocrini e neurofilamenti
- Presenza di cheratine a basso peso molecolare e di giunzioni desmosomiali
- Associazione sinaptica a una terminazione assonica amielinica
- Positività per l'enzima neurospecifico



**Fig. 1.22** Immagine istologica in cui si osservano alcuni *linfociti* sotto forma di piccoli elementi rotondeggianti dispersi nell'epidermide

### Linfociti

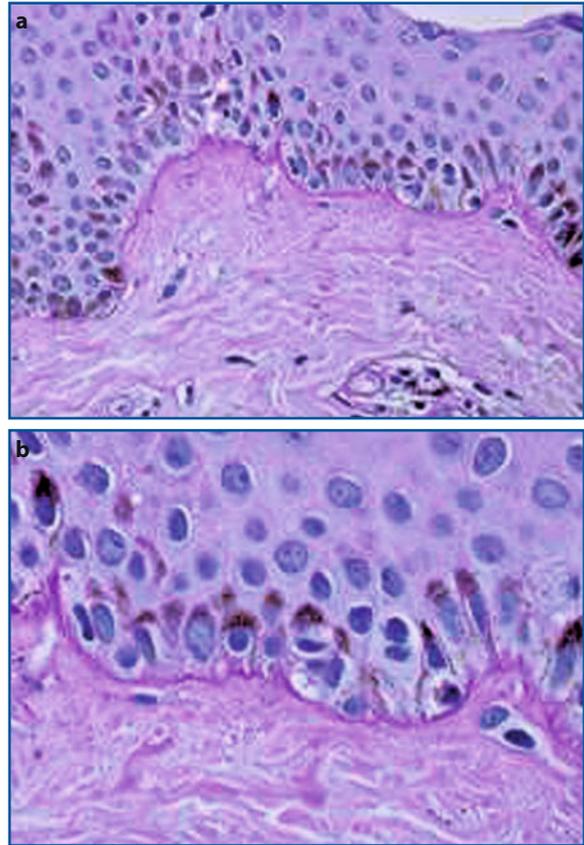
I linfociti, elementi grossolanamente ovoidali, con scarso citoplasma e nucleo ipercromatico rotondeggiante, sono presenti a livello del derma e dell'epidermide in condizioni normali e patologiche, partecipando alla funzione immunologica (Fig. 1.22).

### 1.1.4 Giunzione dermo-epidermica

Riveste un ruolo importantissimo nella fisiopatologia cutanea, assicurando l'ancoraggio dell'epidermide al derma, due tessuti strutturalmente differenti. Può anche essere indicata come *membrana basale* o *giunzione*.

Al microscopio ottico la GDE è appena visibile (sebbene possa essere meglio evidenziata mediante colorazione con acido periodico di Schiff [*periodic acid Schiff*, PAS]) (Fig. 1.23), mostrando, infatti, soltanto il profilo ondulato "a montagne russe". Il derma presenta una moltitudine di sporgenze (papille dermiche) sulle quali si inseriscono le creste epidermiche. Questa conformazione non appiattita spiega gran parte dell'aderenza dermo-epidermica. Con l'età la GDE tende ad appiattirsi e le papille dermiche a diventare meno alte e più ampie, con conseguente diminuzione della coesione dermo-epidermica e aumento della fragilità cutanea e della suscettibilità alle forze di trazione.

All'esame ultrastrutturale la GDE si rivela come una struttura assai complessa (Fig. 1.24) composta, dall'epidermide al derma, da quattro strati: membrana plasmatica dei cheratinociti basali, lamina lucida, lamina



**Fig. 1.23** **a** Profilo ondulato "a montagne russe" della *giunzione dermo-epidermica*, visibile al microscopio ottico come una sottile banda rosa lilla con la colorazione PAS; **b** un particolare dell'immagine precedente, in cui sono ben visibili anche accumuli brunastri di melanina al polo superiore dei cheratinociti basali

densa e reticolo fibroso del derma o lamina reticolare. L'insieme della lamina lucida e della lamina densa si definisce per convenzione *membrana basale*.

### Membrana plasmatica dei cheratinociti basali

Il polo basale di queste cellule dispone di zone specializzate per l'aderenza, gli *emidesmosomi*, che sebbene simili morfologicamente ai desmosomi che congiungono tra loro i cheratinociti, ne differiscono sostanzialmente per le loro caratteristiche biochimiche e immunologiche. Infatti, mentre le molecole che mediano l'adesione intercellulare a livello desmosomiale sono membri della famiglia delle caderine, quelle che consentono l'adesione al substrato in corrispondenza degli emidesmosomi appartengono alla famiglia delle integrine (Fig. 1.25). Gli emidesmosomi appaiono, in microscopia elettronica, come