

ISTITUTO BIOCHIMICO PAVESE

PAVIA - VIALE ALZAIA, 29 - TELEF. 21.037



Per le quotidiane esigenze dello specialista

pentagamma

alla Crisarobina

1-8DIIDROSSIANTRANOLO 0,25% - OLIO DI CADE 4% - ZOLFO
LAVATO 5% - ITTIOLO 5% - ACIDO SALICILICO 4%.

pangamma

grassa astringente
decongestionante

ESACLOROFENE 1% - OSSIDO DI ZINCO 27% - BENTONITE
3,5%.

pangamma

all'acqua, prosciugante
antiflogistica, antisettica

prosciugante

ESACLOROFENE 0,8% - BENTONITE 5% - OSSIDO DI ZINCO
24% - OSSIDO DI TITANIO 3,4% - ACQUA DI DALIBUR 20%.

sulfogamma

al Polisolfuro
di Potassio

POLISOLFURO DI POTASSIO 4% - OSSIDO DI ZINCO 24%.

micogamma

antimicotica
cicatrizzante

PROPIONATO Na 2% - AC. UNDECILENICO 0,5% - UNDECILE-
NATO Zn 0,5% - AC. BENZOICO 0,5% - ESTR. PLACENTARE
5% - ALLANTOINA 1,5% - ESACLOROFENE 0,2%.

Cicatrizzante
eufroizzante

embriogamma

ESTR. PLACENTA 15% - ESTR. EMBRIONI 15% - ESACLORO-
FENE 0,5%.

Ammesse INAM 100%

LETTERATURA E SAGGI A RICHIESTA

CLINICA DERMATOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ DI MILANO
DIRETTORE: PROF. A. CROSTI

A PROPOSITO DELLE FOLLICOLOSI DA IDROCARBURI CLOROSOSTITUITI (ACNE CLORICA)

M. F. HOFMANN - C. L. MENEGHINI

La follicolosi da idrocarburi aromatici clorosostituiti è nota con il termine di « acne clorica » fin dal 1899, anno in cui Herxheimer la descrisse sulla Muenchner Medizinische Wochenschrift. Da allora, con alti e bassi di frequenza e di interesse generale, legati all'evoluzione industriale, alle oscillazioni nell'impiego di materiali che davano luogo alla formazione di prodotti secondari del tipo degli idrocarburi aromatici policloroderivati ed alla produzione di tali sostanze come isolanti elettrici, conservanti, antiparassitari, ecc., sono stati pubblicati sull'argomento innumerevoli lavori in tutto il mondo, alcuni anche a carattere monografico (Fumouze 1901, Braun 1955, Risse-Sundermann 1959).

Le sostanze capaci di indurre queste follicolosi possono essere molteplici e Braun le elenca come segue: esaclorobenzolo, acido pentaclorobenzoico, altri clorobenzoli più o meno clorosostituiti, tetraclorofenolo sodico, pentaclorofenolo (vapore di clorofenolo), paracloronitrobenzolo, tetracloroortofenilfenolo sodico, i cloroderivati del fenilendiossido, cloronaftaline (dalla triclora alla percloro-naftalina — queste ultime note con il nome commerciale di « Perna, Halowax, Haftax, Nibrene, Seekay-Wax »), clorodifenili a diverso grado di clorurazione (nomi commerciali: Aroclor, Clophen), clorodifenilossidi, triclوروossidifenili, orto-2-clorofenilfenolo sodico. A questi vanno aggiunti i prodotti secondari che vanno formandosi durante la produzione sotto pressione di triclورofenolo dal tetraclorobenzolo.

In Italia dell'argomento si è occupato nel 1954 Puccinelli con un ben documentato lavoro riguardante un gruppo di soggetti affetti da acne clorica per contatto con vapori di « Aroclor » (policlorodifenile). L'Autore rifà anche parte della storia di questa malattia discutendo le due ipotesi principali di interpretazione patogenetica ancora oggi controverse: quella che vede nell'« acne clorica » una malattia da eliminazione (patogenesi per via interna) e quella che la ritiene dermatosi da causa esterna.

OSSERVAZIONI CLINICHE

Negli ultimi anni abbiamo avuto occasione di osservare e seguire per un certo tempo 13 casi (6 uomini e 7 donne di età compresa tra 16 e 56 anni)

di follicolosi da idrocarburi aromatici cloroderivati e ci è stato possibile eseguire qualche studio sperimentale che ci pare utile per l'interpretazione della patogenesi di questa forma morbosa.

Il contatto rispettivamente con il policlorodifenile (Aroclor e simili) e con una miscela di altri idrocarburi aromatici policlorurati avvenne sul posto di lavoro da 10 giorni a 4 mesi prima della comparsa di evidenti manifestazioni cutanee. La dermatosi presentava inizialmente il carattere dell'acne comedonica in cute che andava man mano facendosi sempre più ruvida ed assumeva un colorito bruno-grigiastro più o meno intenso a seconda del numero di comedoni ossidati presenti nei singoli distretti cutanei. A detta dei pazienti, successivamente comparivano piccoli rilievi infiammatori, raramente suppuranti, e delle minuscole nodosità giallo-biancastre più o meno profonde che « non andavano mai in suppurazione ». Le sedi prevalentemente colpite erano: il volto, le avambraccia, il collo, le natiche, il pube, i genitali, le cosce e, più raramente, il dorso delle mani. In un solo caso (N. 1) la dermatosi appariva diffusa a quasi tutto l'ambito cutaneo, eccetto le regioni palmari e plantari. Persino al cuoio capelluto, in genere esente da manifestazioni, era presente una spiccata ipercheratosi follicolare e polistratificata. L'insieme dei casi è raccolto nella tabella a pag. 438, alla quale rimandiamo per i dettagli.

Descriveremo per esteso, a titolo di esempio, il caso più grave, uno a rilievi prevalentemente cistici, ed un caso di intensità media.

Caso N. 1: G.E., anni 16, operaio di una industria chimica, addetto alla preparazione del triclorofenolo dal tetraclorobenzolo. Nel reparto in cui il paziente lavorava, a seguito di un guasto alla caldaia di preparazione del prodotto terminale, una elevazione della temperatura causava lo sviluppo di intensi vapori nerastri dalla sostanza attiva, i quali si depositarono su tutte le superfici dell'ambiente come una coltre di tipo catramoso. Il paziente dovette quindi procedere alla pulizia del reparto e delle caldaie. Pochi giorni dall'inizio del periodo della pulizia, il malato rilevò la comparsa di numerosi comedoni nerastri, di follicoliti e di elementi nodulari superficiali, al viso, alle avambraccia ed al collo. Seguiva una lenta ma progressiva generalizzazione della dermatosi al tronco, al cuoio capelluto ed in grado minore agli arti inferiori. Dopo un paio di mesi dalla comparsa delle prime manifestazioni il paziente venne ricoverato in questa Clinica.

Nell'anamnesi remota non spiccano dati di particolare importanza. Dall'epoca della pubertà era presente un discreto stato seborroico.

All'esame obiettivo generale si rileva: normotipo in buone condizioni generali fisiche e psichiche. Non apprezzabili particolari alterazioni organiche. I correnti esami di laboratorio non evidenziano danni a carico del parenchima renale ed epatico.

All'esame obiettivo dermatologico la cute del viso e delle parti alte del tronco si presenta di colorito grigio-brunastro intenso, sia per la notevole densità di grossi comedoni nerastri, sia perchè in queste parti esposte si rilevano zone iperpigmentate di colorito bruno-sporco, a margini sfumati. Nel rimanente ambito cutaneo tonalità grigio-giallastra, di intensità molto più attenuata. Gli sbocchi follicolari appaiono dilatati. Su quasi tutta la superficie cutanea, eccetto le regioni palmari e plantari, e con densità maggiore nelle sedi seborroiche, si rileva, specie al tatto, una ipercheratosi follicolare diffusa. Al cuoio capelluto fitta coltre di ipercheratosi in sede follicolare e perifollicolare (fig. 1).

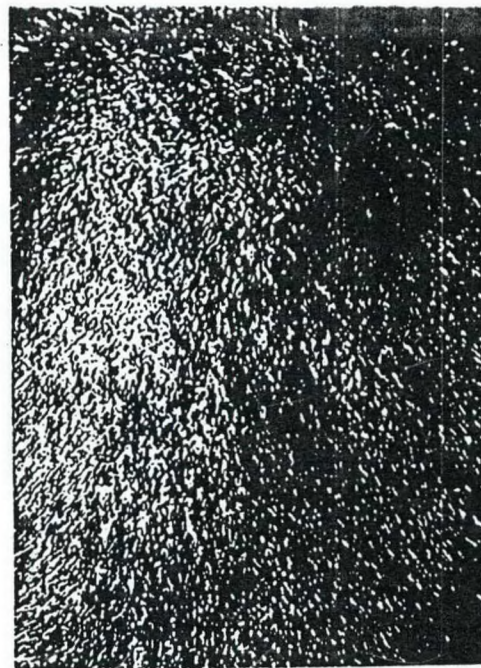


FIG. 1 - Caso 1 -
Ipercheratosi follicolare
e perifollicolare
al cuoio capelluto.



FIG. 2 - Caso 1 -
Follicolosi polimorfa,
comedonica, ipercheratosi
congestizia
e pseudocistica.

EX 2877

Page 2 of 10



FIG. 3 - Caso 1 -
Dopo un anno
di osservazione.

Sono inoltre presenti ovunque comedoni in gran parte nerastri, che alla spremitura danno luogo alla fuoriuscita di una sostanza poco untuosa, granulosa al tatto. Al viso (fig. 2), al collo, alle parti alte del tronco, alle avambraccia e con minor evidenza anche nelle altre regioni (ne sono esenti il palmo delle mani e le piante dei piedi) si notano qua e là dei piccoli elementi di aspetto cistico-nodulare, bianco-giallastri, mobili sui piani profondi, frequentemente a componente flogistica. All'incisione dei più grandi degli elementi cistico-nodulari, che in qualche sede raggiungono il volume di una lenticchia, si nota la fuoriuscita di un liquame denso, filante, bianco-giallastro. Prevalentemente localizzati al viso, al collo, alle avambraccia le reazioni congestizie follicolari e perifollicolari ed ostiofollicoliti di tipo pustoloso. Qua e là sono sparse cicatrici rettate varioliformi, specialmente al viso ed alla nuca.

Gli elementi sono nel loro insieme relativamente tipici e permettono a prima vista la differenziazione con l'acne volgare. Altrettanto facile riesce la diagnosi differenziale con le follicoliti da derivati della nafta e del carbone, che occupano in genere superfici cutanee molto più limitate, circoscritte in prevalenza alle sole sedi esposte o sottoposte direttamente alla frizione di indumenti intrisi con l'agente causale.

All'ultimo controllo del paziente, a distanza di circa un anno dal ricovero ospedaliero, la maggior parte degli elementi flogistico-nodulari, ipercheratosici, follicolari e follicolitici sono risolti (fig. 3) con esiti cicatriziali a volte varioliformi. Questi ultimi, specialmente in corrispondenza della fronte, danno alla cute l'aspetto del legno tarlato. Soprattutto in corrispondenza delle sedi seborroiche persistono isolati elementi microcistici e, sparsi dovunque, comedoni nerastri. Al cuoio capelluto è ancora presente una certa ipercheratosi.



FIG. 4 - Caso 2 -
Follicolosi
prevalentemente cistica.

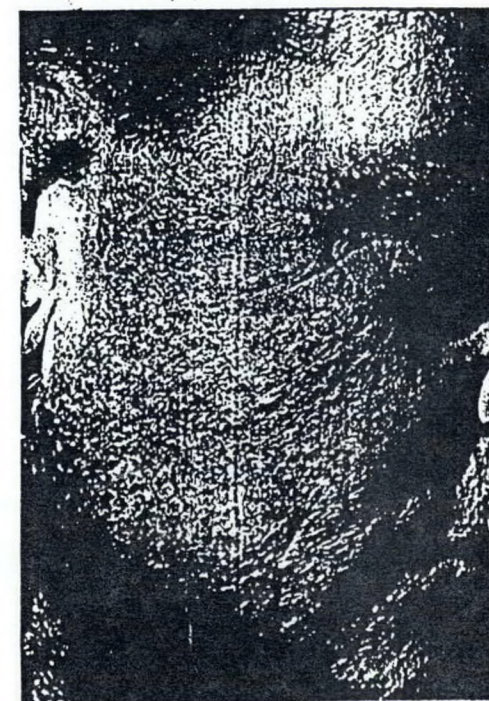


FIG. 5 - Caso 2 -
Dopo 16 mesi
dal primo contatto.

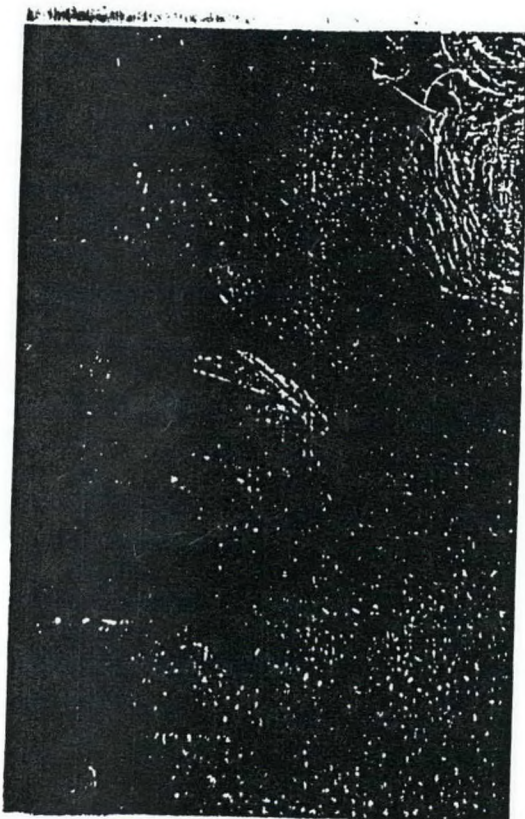


FIG. 6 - Caso 4 -
Follicolosi comedonica
e cistica,
con melanosi.

E' interessante rilevare come altre quattro persone (casi n. 2, 3, 4 e 5) di rispettivamente 45, 53, 56 e 38 anni, adibite alla pulizia della caldaia guasta del reparto nel quale lavorava il paziente n. 1, si sono ammalate successivamente, entro un tempo un poco più lungo, della stessa forma cutanea. Le manifestazioni dermatologiche, di intensità ed estensione minori di quelle del caso n. 1, colpivano il collo, il volto (figg. 4, 5, 6, 7), il lato estensorio delle cosce e quello ulnare delle avambraccia (sede di appoggio contro le pareti interne della caldaia durante l'operazione di pulitura). Uno di questi casi merita di essere descritto a parte per le sue peculiarità cliniche.

Caso N. 5: C. A., uomo di 38 anni, addetto alla riparazione e pulizia delle attrezzature meccaniche del reparto di produzione del triclorofenolo. Ha dovuto occuparsi (più tardivamente del caso n. 1) ripetute volte del materiale meccanico imbrattato con i residui di aspetto catramoso sopra descritti. Dopo un paio di mesi il paziente notò, oltre all'esistenza di numerosi «punti neri» sparsi specialmente al centro del volto, ai limiti del capillizio, alla conca dei padiglioni auricolari, alla faccia estensoria delle cosce ed al lato ulnare delle avambraccia, la comparsa di piccoli rilievi tondeggianti di colorito bianco-giallastro alle regioni mandibolare e sottomandibolare.



FIG. 7 - Caso 5 -
Comedoni e cisti cornee
dopo 16 mesi
dal primo contatto
con idrocarburi
clorosostituiti.

L'esame obiettivo generale del soggetto, in buone condizioni fisiche e psichiche, non evidenzia alterazioni a carico dei vari organi ed apparati. Nei limiti della norma i risultati delle varie ricerche di laboratorio di routine.

All'esame obiettivo dermatologico si nota: in sede mandibolare, sottomandibolare e sottomastoidea numerosi rilievi emisferici della grandezza variabile da un grano di miglio ad un grosso pisello, a volte leggermente ovoidali, isolati, lisci, afflegmasici, di colorito giallo-biancastro e di consistenza piuttosto dura. Il loro aspetto è francamente cistico. A queste manifestazioni si accompagnano numerosi grossi comedoni neri al centro del volto, ai limiti del capillizio, al padiglione auricolare, alla faccia estensoria delle cosce ed al lato ulnare delle avambraccia. Ipercheratosi follicolari spinulose sono evidenti specialmente in queste ultime due sedi. Alla cute del pene e, in grado minore, all'addome in corrispondenza della regione della cintura presenza di piccole formazioni cistiche, molto più minute e meno rilevate delle sopradescritte, lenticolari. Assenti manifestazioni di tipo follicolite flogistica e pustolosa.

L'evoluzione della dermatosi nel corso di un anno ha messo in evidenza una scarsa tendenza regressiva delle manifestazioni (fig. 4). Non comparvero comunque elementi nuovi. Il quadro clinico all'attuale controllo è praticamente invariato.

Caso N. 6: S.E., donna di 21 anni, addetta alla preparazione di condensatori radio, a contatto con policlorodifenili. Questi devono essere lavorati a caldo e possono dar luogo alla formazione di vapori. La dermatosi insorse, 4 mesi dall'inizio della lavorazione, al volto e successivamente alle natiche ed al pube. Iniziata in forma di ipercheratosi follicolare ed acne comedonica, si complicava con la comparsa di qualche follicolite e numerosi elementi cistico-nodulari superficiali (prevalentemente al volto).

All'esame obiettivo generale il soggetto appare in buone condizioni fisiche e psichiche. Non sono evidenziabili alterazioni organiche, né funzionali (esami di laboratorio).



FIG. 8 - Caso 6 -
Follicolosi polimorfa.

Esame obiettivo cutaneo: La dermatosi è localizzata al volto, alla regione del pube ed alle natiche. Il colorito cutaneo è alterato in maniera evidente solo nella prima di queste sedi, ove assume una tonalità bruno-sporca. Una chiazza iperpigmentata a bords sfumati è presente in corrispondenza della fronte. Nelle sedi menzionate gli sbocchi follicolari sono beanti ed in gran parte occupati da comedoni a superficie ossidata bruno-nerastra, raramente accompagnati da un processo follicolite o perifollicolite. Manifestazioni cistico-nodulari biancastre, mobili sui piani sottostanti, sono evidenti in numero maggiore al volto (fig. 8), soprattutto in regione pre-auricolare, ove qualcuno di essi ha dato luogo ad una reazione flogistica che lo rende doloroso alla pressione. La spremitura dei comedoni e l'incisione degli elementi cistico-nodulari dà gli esiti descritti nel paziente n. 1. In questa paziente, che si presenta alla nostra osservazione 4 mesi dopo l'inizio dell'attuale dermatosi, solo l'esame accurato mette in evidenza qualche esito cicatriziale retratto, probabilmente dovuto alla riparazione di elementi suppurati. Il quadro presentato da questo soggetto è simile, ma molto meno intenso ed esteso di quello del caso n. 1.

Anche nei casi n. 7-13 gli aspetti clinici, con una componente flogistica e suppurativa a carico degli elementi cistico-nodulari e follicolari più o meno accentuata, sono praticamente sovrapponibili a quelli descritti per il caso n. 6. Pure questi pazienti erano addetti alla preparazione di condensatori radio per i quali veniva usata una miscela di policlorodifenili come materiale isolante.

QUADRO ISTOLOGICO

Le biopsie eseguite rispettivamente alle avambraccia ed alla regione temporale sinistra di due dei nostri più tipici casi di follicolosi da idrocarburi aromatici cloroderivati evidenziavano il quadro seguente:

Ipercheratosi a focolaio, evidente soprattutto in sede follicolare, ove si notano formazioni lamellari a maglie o zaffi cornei che si approfondano in dilatazioni, in parte notevoli ed anche profonde, del follicolo stesso. Si formano così, a seconda del piano di sezione, delle pseudo-cisti o dei grossi infundiboli dilatati ripieni di ipercheratosi stratificata a cipolla (figg. 9, 10 e 11).

Acantosi discreta a carico dell'epidermide e dell'epitelio follicolare, maggiormente accentuata a livello dei follicoli che presentano una ipercheratosi relativamente modesta.

La pigmentazione dello strato basale è aumentata a focolaio nella cute prelevata in sede temporale (ved. anche Bornemann, Wahle, Risse-Sundermann).

Discreti infiltrati perifollicolari linfo-monocitari; infiltrati più modesti attorno ai vasi del derma superficiale e medio, attorno, ed in qualche punto anche dentro le ghiandole sebacee. Nelle zone in cui gli infiltrati sono maggiormente addensati, si nota anche qualche elemento neutrofilo e qualche formazione di tipo microascessuale. Non abbiamo invece notato noduli granulomatosi del tipo tubercoloide (Puccinelli). La caratteristica istologica differenziale dell'«acne clorica» sta da un lato nell'ipercheratosi a focolaio con iperpigmentazione del basale e dall'altro nell'abbondante formazione di cisti (Gans e Steigleder). Questo fatto la differenzia senz'altro dall'acne bromica e iodica ed in parte anche dalle follicolosi da derivati della nafta. In confronto all'acne volgare assume importanza la scarsa reazione flogistica.



Fig. 9 - Sez. istologica -
Col. Em. Eosina -
Ipercheratosi follicolare
e pseudocisti cornea
(lesioni iniziali).

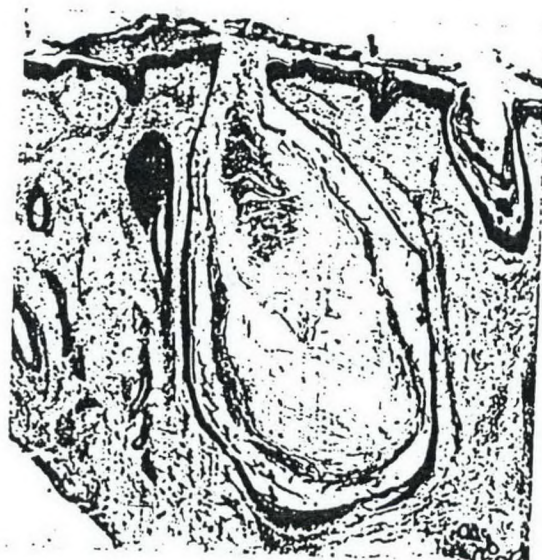


Fig. 10 - Sez. istologica -
Col. Em. Eosina -
Ipercheratosi follicolare
e pseudocisti cornea
in fase più avanzata.



Fig. 11 - Sez. istologica -
Col. Em. Eosina -
Pseudocisti cornea
in fase avanzata.

TRATTAMENTO

Il trattamento topico dei nostri pazienti era prevalentemente di tipo esfoliativo e disinfettante di superficie (ved. anche Wauer, Holtzmann, Good e Pensky, Touraine e Ménétrel). L'esfoliazione venne ottenuta con alcole salicilico. Nei casi in cui la degenerazione si protrasse per un tempo sufficiente e che sono stati seguiti per un periodo di 2-16 mesi, abbiamo potuto notare un lento miglioramento della forma, che indubbiamente si giovava del decappaggio ottenuto con questa terapia. Veniva naturalmente anche eseguita la spremitura dei comedoni e l'apertura cruenta delle formazioni cistico-nodulari di maggior volume.

Dal punto di vista generale venne istituita una terapia molto protratta con vitamina A per via parenterale e per os. Non siamo in grado di giudicare se il lento miglioramento nel tempo possa anche essere attribuito a tale trattamento, al quale siamo ricorsi, ricordando come nella X-disense («ipercheratosi dei bovini») degli animali intossicati con idrocarburi aromatici clorurati fosse stata constatata una notevole diminuzione in circolo della vitamina A (Hansel e coll.).

In linea di massima però anche nei nostri casi l'evoluzione della dermatosi era estremamente cronicizzante ed ancora a distanza di oltre un anno dall'allontanamento dalla noxa comparivano, in alcuni casi, nuovi elementi cutanei isolati di tipo follicoloso (per anni, secondo le osservazioni di Bettmann, Wauer, Schmidt e Bosler, Teleky, Braun, Risse-Sundermann).

Caso N.	Nome	Sesso	Età	Soggetto seborroico	Periodo di latenza	Localizzazione lesioni (in ordine di intensità decrescente)	Agente causale	Durata di osservazione
1	G. E.	♂	16	sì	10 giorni	dovunque plantari	miscele idrocarb. clorurati	16 mesi
2	R. S.	♂	45	no	15 giorni	volto, lato ulnare avambraccia, collo	"	16 mesi
3	G. G.	♂	53	no	2 mesi	volto, lato ulnare avambraccia	"	12 mesi
4	A. M.	♂	56	no	2 mesi	volto, arti superiori, collo	"	12 mesi
5	C. A.	♂	38	sì	2½ mesi	volto, collo, avambraccia, cosce, genitali, regione della cintola	"	12 mesi
6	S. E.	♀	21	sì	3¼ mesi	volto, natiche, pube	"	4 mesi
7	S. G.	♂	25	sì	4 mesi	volto, pube, collo	"	12 mesi
8	O. I.	♀	25	no	4 mesi	collo, parti alte del tronco, lato anteriore cosce	poli-clorodifenile	3 mesi
9	S. E.	♀	20	sì	3 mesi	volto, arti superiori	"	3 mesi
10	N. A.	♀	32	no	4 mesi	volto	"	2 mesi
11	T. S.	♀	23	sì	2½ mesi	parti alte del tronco, gomiti	"	4 mesi
12	P. E.	♀	37	no	4½ mesi	volto	"	2 mesi
13	V. A.	♀	25	no	3½ mesi	volto, avambraccia	"	3 mesi

OSSERVAZIONI SPERIMENTALI

Nel caso n. 1 ed in un coetaneo sano abbiamo eseguito delle applicazioni di una miscela di idrocarburi aromatici policlorurati (materiale di aspetto catramoso-resinoso residuo dalla volatilizzazione del triclorofenolo a temperatura 120° C.), sul lato anteriore della coscia sinistra. La miscela venne rinnovata ogni 2-3 giorni, per oltre 20 giorni, in zona praticamente indenne da alterazioni cutanee, e lasciata « in situ » mediante bendaggio occlusivo. Già dopo 10-12 giorni dall'inizio della sperimentazione (più rapidamente di quanto noto dalla letteratura sperimentale), si poteva rilevare la comparsa di follicoliti congestizie e dopo 15-20 giorni ipercheratosi follicolari e comedoni; la cute si faceva ruvida al tatto ed assumeva l'aspetto tipico per le fasi iniziali dell'acne clorica (acne ipercheratosica comedonica e congestizia - fig. 12). Tali manifestazioni erano un poco più precoci e soprattutto più intense nel paziente n. 1 (seborioico) che nel controllo sano.

La componente flogistica apparve in questa sperimentazione assai più evidente di quanto siamo soliti osservare clinicamente nei soggetti affetti da follicolosi da idrocarburi cloroderivati. Tale fatto va attribuito al contatto permanente con l'agente nocivo concentrato, sotto bendaggio occlusivo, modalità che costituisce indubbiamente un fattore irritativo supplementare.

Dopo il termine delle applicazioni risolvevano parzialmente le flogosi perifollicolari, mentre l'evoluzione delle manifestazioni ipercheratosiche follicolari e comedoniche aveva un andamento regressivo assai più lento.

La biopsia eseguita 20 giorni dopo l'inizio delle applicazioni, studiata mediante sezioni seriate, evidenziava le classiche lesioni dell'« acne clorica » comedonica e le varie tappe evolutive istogenetiche dei singoli elementi morfologici. Si notavano mo-



Fig. 12 -
Follicolosi sperimentale
da applicazioni ripetute
di miscela di policlorofenoli
alla coscia.

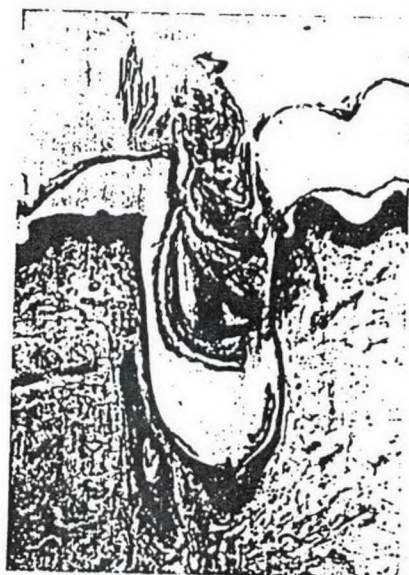


FIG. 13 - Sez. istologica di follicolosi sperimentale (Col. Em. Eosina).

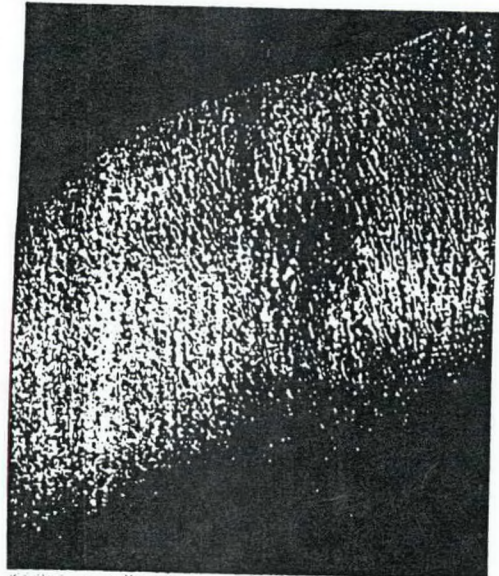


FIG. 14 - Follicolosi ipercheratosica a tipo spinulosico. Probabile patogenesi inalatoria.

deste follicolosi ancora in fase di ipercheratosi e di acantosi discrete, che attraverso la formazione di voluminosi e dilatati sbocchi ripieni di un materiale corneo amorfo (fig. 13), andavano sino alla visualizzazione degli infundiboli follicolari ad aspetto cistico, a seconda del piano di sezione rispetto al colletto follicolare. Attorno alle lesioni più accentuate erano presenti infiltrati di tipo linfo-monocitario. Ancora scarsi in questa fase i fenomeni regressivi a carico degli annessi. Anche le alterazioni istologiche erano più marcate nel paziente seborroico, già affetto da follicolosi da idrocarburi cloroderivati, che nel soggetto sano.

CONSIDERAZIONI

Gli aspetti clinici ed il decorso della forma morbosa ci permettono alcuni confronti con le osservazioni pubblicate da altri autori.

L'intensità della forma è *maggiore nei soggetti seborroici* (ved. anche Braun 1959; Courtois-Suffit).

Oltre alle sedi comuni, nel nostro caso N. 1 risulta colpito con manifestazioni ipercheratosiche follicolari e perifollicolari il *cuoio capelluto*, localizzazione non menzionata da altri autori.

Il *centro del volto*, che secondo Braun verrebbe in genere rispettato, può essere interessato.

Nelle forme di intensità maggiore sono presenti *chiazze iperpigmentarie* a margini sfumati, localizzate specialmente al viso. Ad esse corrisponde dal punto di vista istologico un arricchimento del pigmento a focolaio nello strato basale. Tale iperpigmentazione è stata descritta dal punto di vista clinico solo da Braun.

Nei nostri casi non abbiamo potuto rilevare direttamente, né ricostruire nell'anamnesi, l'esistenza del *rash eritematoso* prodromico, generalmente localizzato al volto, che secondo Risse-Sundermann, Braun, Grimmer, Sulzberger ed altri, precede di uno-due mesi, specialmente dopo esposizione al sole, la comparsa del quadro clinico delle follicolosi da idrocarburi cloroderivati.

Il *prurito* è spesso assente e comunque relativamente modesto.

Si possono riconoscere *due tipi clinico-evolutivi*, uno di follicolosi ad insorgenza relativamente rapida con espressioni morfologiche più diffuse e ad impronta più flogistica, tra le quali frequenti le lesioni follicolittiche, e con regressione relativamente più rapida di quanto sia stato in genere segnalato nella letteratura; l'altro meno flogistico, più monomorfo, con prevalenza di formazioni cistiche e comedoniche a lento sviluppo e regressione estremamente ritardata.

Le varie considerazioni sulla *diagnostica differenziale* riguardante dermatosi di aspetti clinici simili sono riportate sinteticamente nella tabella n. 2.

Nessuno de' nostri pazienti ha presentato né presenta *compromissione dello stato generale o viscerale* (anche dopo 16 mesi dall'ultimo contatto con la noxa) riferibile all'esposizione all'agente causale — in contrasto con quanto riportato da alcuni autori. L'intossicazione da idrocarburi clorurati ha infatti indotto gravi alterazioni epatiche in 18 casi e l'*exitus* con un quadro di atrofia giallo-acuta in 24 casi (Drinker, Warren e Bennett; Flinn e Jarvick; Cotter; Mayers e Smith; Collier; McLetchie e Robertson; Greenburg, Mayers e Smith; Dwyer; Strauss; Wedel, Holla e Denton; Ann. Rep. of the

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

	<i>Acne polymorpha vulgaris</i>	<i>Follicolosi da idrocarburi aromatici clorosostituiti</i>	<i>Follicolosi da derivati della nafta o del carbone</i>	<i>Acne iodica e bromica</i>
Sede	Prevalentemente al viso e parti alte del tronco	Prevalentemente collo, avambraccia, lato ante- riore delle cosce, geni- tali. Eventuale diffusione	Sedi esposte e da con- tatto cutaneo diretto	Viso e parti alte del tronco
Epoca di comparsa	Prevalentemente puber- tà, raramente oltre 25-30 anni	Indifferente	Indifferente	Indifferente
Noxa	Prevalente endogena	Esogena	Esogena	Esogena ad azione en- dogena
Seborrea	Sì	Non obbligata ma pre- disponente	Non obbligata ma pre- disponente	Non obbligata
Comedoni	In numero vario con e senza punti neri (os- sidati)	Abbondanti, grandi, os- sidati	Numerosi	Spesso assenti
Flogosi follicolare	Sempre presente, più o meno intensa	Scarsa o discreta	Presente, più o meno intensa (specie per sog- getti esposti alla luce solare ed al calore)	Intensa
Cisti	Milto bianco	Formazioni cistiche no- dulari giallastre anche molto voluminose	Rare formazioni cistico- nodulari più piccole	Per lo più assenti

Componente pustolosa	Costante	Poco frequente	Più o meno presente	Più o meno presente
Collocazione delle cisti	Spesso assenti	A volte presente (si ri- leva soprattutto alla in- cisione)	Generalmente assente	Assente
Colorito cute	Giallastro o normale	Bruno-grigiastro	Bruno-grigiastro	Normale
Iperpigmentazione	Assente	Chiazze iperpigmentate, sfumate	Chiazze iperpigmentate, sfumate. (Melanosi da catrame)	Assente
Numero degli elementi morfologici	Vario ed incostante, po- limorfismo	Abbondante e progres- sivo	Relativamente più scarso	Scarso (monomorfismo)
Durata del singolo elemento	Più o meno breve	Molto lunga	Lunga	Più o meno breve
Evoluzione spontanea	Bizzarra ed irregolare	Fino ad un certo punto progressiva, anche dopo allontanamento	Risoluzione relativamen- te rapida dopo elimina- zione della noxa	Risoluzione relativamen- te rapida dopo elimina- zione della noxa
Esito	A volte senza esito, a volte con esito pigmen- tario, a volte cicatrizz- zante	Atrofico-cicatrizziale per molte lesioni	Atrofico-cicatrizziale per molte lesioni	Risoluzione senza esito
Successo della terapia di routine	Individuale, generalmen- te modesto	Molto scarso	Scarso	Scarso

Chief Insp. Factories for Great Britain 1938) raccolti dalla letteratura mondiale entro il 1955 da Braun. L'ittero iniziava 5-9 mesi dopo il primo contatto con l'agente nocivo, le manifestazioni acneiche invece già dopo 2-3 mesi. Le alterazioni epatiche possono insorgere anche mesi dopo allontanamento dalla noxa (3 casi di Risse-Sundermann). Del danno epatico sono stati spesso accusati i difenili clorurati presenti in molte miscele di idrocarburi aromatici clorosostituiti in qualità di emollienti ed i prodotti secondari che si formano durante determinati processi di fabbricazione (Kimmig e Schulz; Drinker, Warren e Bennett).

Le considerazioni eziopatogenetiche che si possono dedurre dalle nostre osservazioni, sottolineano l'importanza della diversità della noxa chimica nel determinismo del tipo e dell'intensità delle manifestazioni cutanee: sono sufficienti pochi contatti ad esempio con prodotti secondari derivati dal triclorofenolo, volatilizzato ad elevata temperatura, perchè in breve periodo di tempo si realizzi un quadro di follicolosi più o meno diffuso ad impronta flogistica. Al contrario, molto più lenta sembra l'azione di altri idrocarburi clorosostituiti del tipo Aroclor, che solo dopo contatto frequente e prolungato determina una follicolosi nel complesso più discreta e più monomorfa nelle sue espressioni cliniche. L'importanza di prodotti secondari che si possono formare occasionalmente nel ciclo di produzione del triclorofenolo dal tetraclorobenzolo è stata messa in evidenza anche da Kimmig e Schulz.

Le follicolosi da idrocarburi aromatici clorosostituiti non differiscono istologicamente (ved. anche Puccinelli) o clinicamente per morfologia e localizzazione da quelle da derivati della nafta tanto da non far sospettare una *patogenesi esterna* fondamentalmente simile.

A tale proposito ricordiamo quanto segue. Le più svariate sostanze grasse estranee (grassi minerali, animali e vegetali; idrocarburi aromatici clorosostituiti e non) hanno indotto sulla cute di animali da esperimento acantosi ed ipercheratosi marcate (Caccialanza e Meneghini; Puppe; Butcher; Bujard e coll.; Berres; Schaaf e Gross).

A conferma di questi studi in campo animale stanno le nostre osservazioni sperimentali sull'uomo: l'applicazione di idrocarburi policlorurati, di miscele di olii minerali, di prodotti catramosi sulla cute umana ha provocato alterazioni istologiche sovrapponibili a quelle rilevate nella patologia spontanea legata agli stessi agenti chimici esterni.

Gli insuccessi degli altri tentativi di provocazione sperimentali dell'«acne clorica» nell'uomo da parte di vari autori (Courtois-Suffit; Kelley; Schwartz; Mayers e Silverberg; Jones e Alden; Touraine e coll.; Müller; Puccinelli) con cloronaftaline o clorodifenili vanno probabilmente attribuiti ad applicazioni troppo brevi, a miscele poco concentrate e ad un differente potere acneizzante dei vari idrocarburi clorosostituiti.

Braun in un autoesperimento topico con cloronaftaline è riuscito a riprodurre fedelmente il decorso delle classiche follicolosi da idrocarburi clorosostituiti; Shelley e Kligman vi riuscirono solo con la penta- ed esacloronaftalina, non con naftaline diversamente clorosostituite — risultati in contrasto con molti rilievi clinici, descritti in letteratura, e riguardanti follicolosi dovute proprio a queste altre cloronaftaline.

Dal nostro canto la sperimentazione è stata eseguita con una miscela di sostanze condensate, derivate dal triclorofenolo, impiegata allo stato puro e che già spontaneamente si era dimostrata altamente «acneizzante». Infatti tutto il personale che era venuto a contatto, anche solo per poche volte, con la sostanza suddetta è stato colpito da manifestazioni follicolose intense ed estese.

Sono interessanti inoltre alcuni rilievi di *fisiopatologia cutanea* da parte di autori che recentemente si sono occupati della distribuzione e attività dei lipidi negli strati epidermici superficiali (Buckup e Szakall; Puppe; Hermann e coll.). Questi studi hanno dimostrato fra l'altro che sostanze grasse e oleose estranee all'organismo, applicate sulla superficie cutanea, col passare del tempo, a seconda della forma in cui vengono applicate, della dispersione ecc., si ritrovano a livello della «barriera» fisiologica di Szakall e, raggiunta la saturazione di questo «deposito», o attraverso la sudorazione, ritornano nuovamente sulla superficie cutanea. La capacità di deposito degli olii minerali, per esempio nello «stato oleoso» che precede ed accompagna le follicolosi da olii, è quasi doppia di quella dei lipidi cutanei fisiologici che essi vanno a sostituire a livello della «barriera» (deposito anche per le sostanze lipidiche fisiologiche). Si tratta di una vera sostituzione, poichè viene a mancare man mano anche l'apporto di lipidi fisiologici dalle ghiandole sebacee, il cui sbocco viene ostruito da una delle più precoci reazioni della cute all'apporto esterno delle più svariate sostanze grasse e oleose estranee: l'ipercheratosi dell'ostio follicolare. Le ghiandole sebacee vanno successivamente incontro a dilatazione da ritenzione, cheratinizzazione delle pareti ed atrofia da compressione. Buckup e Szakall hanno potuto constatare che la composizione chimica dei grassi depositati a livello della «barriera» era a volte quasi sovrapponibile a quella dei grassi per macchine. La quantità di lipidi fisiologici residua sarà tanto minore quanto maggiore è il numero di ghiandole sebacee ostruite. Potrebbe essere questa la prima fase comedonica delle follicolosi da idrocarburi aromatici, intensa ed estesa soprattutto nelle forme dovute ai derivati clorurati.

Alcuni dei lipidi cutanei sono generatori di perossidi, cioè attivatori di ossigeno molto importanti per le condizioni di normalità dell'epidermide. Secondo Bernheim e coll. e Sobel e coll. ipercheratosi e acantosi si accompagnano a perdita della capacità dei lipidi cutanei di attivare l'ossigeno dell'aria; cioè a diminuita formazione di perossidi. Anche a carico dei lipidi commisti a sostanze grasse estranee estratti da cute affetta da «acne da olii» Puppe ha potuto osservare questa diminuita capacità a formare perossidi in quanto grassi e olii minerali non hanno tale proprietà. Questa potrebbe dunque essere la genesi delle follicolosi da idrocarburi aromatici clorosostituiti in cui l'agente patogeno agisce sull'organismo per via topica cutanea.

Ovviamente, trattandosi a volte di idrocarburi clorosostituiti che nella loro preparazione chimica o nel loro impiego industriale devono essere derivati o lavorati a temperatura elevata oltre al loro punto di fusione, i vapori che da essi si sviluppano, possono penetrare nell'organismo per via broncopulmonare e gastroenterica e dar luogo col tempo ad eventuali feno-

meni di intossicazione e di danno viscerale, oppure ad una eliminazione lenta della noxa a particolare tropismo follicolare, con un quadro di follicolosi diffusa ipercheratosica a piccoli elementi (ved. spinulosismo diffuso prodotto da inalazione di un idrocarburo alifatico clorurato - fig. 14), che può ammettere una *patogenesi inalatoria endogena*, comunque sempre difficile da comprovare.

D'accordo con Braun, ci pare giusto considerare da un lato le intossicazioni e dall'altro le follicolosi causate da idrocarburi aromatici clorosostituiti come due forme cliniche a *patogenesi indipendente*, raramente concomitanti. Solo 7 dei 13 casi mortali con descrizione autoptica raccolti da Braun dalla letteratura presentavano infatti il quadro dell'«acne clorica», mentre viceversa tra gli innumerevoli casi di follicolosi dovute a queste sostanze solo isolatamente sono stati osservati anche sintomi da danno epatico, gastrico o tossici generali.

Da molti anni, applicate le auspiccate precauzioni nella lavorazione di tali materiali (cappa di aspirazione, aerazione, rotazione del personale, protezione meccanica individuale, bassa concentrazione di idrocarburi cloroderivati usati, igiene individuale) la mortalità per intossicazione è infatti venuta a mancare, mentre tuttora persistono i casi di «acne clorica», come lo dimostra la casistica da noi raccolta. L'intensità della forma ed il quadro dermatologico dipendono dal tipo e dalla concentrazione dell'agente causale, dalla durata della sua influenza e dalla struttura anatomica dei territori cutanei colpiti (Braun).

Per quanto riguarda la *terminologia* ci pare più giustificato adottare il termine di follicolosi da idrocarburi aromatici clorosostituiti anziché quello di «acne clorica». Il significato delle ghiandole sebacee nella genesi di queste follicolosi è infatti secondario e puramente anatomico e non funzionale-secretorio da stimoli endogeni come nelle varie forme di acne. Inoltre non è certamente tanto il cloro quanto l'idrocarburo aromatico che, per mezzo di una primaria alterazione della corneificazione, inizia il processo morboso.

In conclusione, vorremmo definire la cosiddetta «acne clorica» come una follicolosi a patogenesi prevalentemente esogena che insorge in occasione di lavoro e per contatto con idrocarburi aromatici clorosostituiti. Questi agiscono sull'apparato follicolare determinando come primo fenomeno l'ipercheratosi reattiva e la produzione di comedoni, ed in seconda istanza la formazione di follicolosi e di pseudocisti di materiale corneo.

I rari casi a patogenesi endogena inalatoria presentano espressioni cliniche diverse, rappresentate da un fine spinulosismo diffuso, ad elementi ipercheratosici follicolari (ad esempio i casi da tricloroetilene).

RIASSUNTO

Rilievi clinici, con osservazione nel tempo e sopralluoghi in ambienti di lavoro, su 13 casi di follicolosi da idrocarburi aromatici clorosostituiti e pro-

vocazione sperimentale di lesioni dello stesso tipo nell'uomo con miscela di policlorofenoli.

L'insieme dei dati raccolti induce gli Autori a definire la cosiddetta «acne clorica» come una follicolosi a patogenesi prevalentemente esogena, che insorge in occasione di lavoro e per contatto con idrocarburi aromatici clorosostituiti. Questi agiscono sull'apparato follicolare, determinando come primo fenomeno l'ipercheratosi e la produzione di comedoni, ed in seconda istanza la formazione di follicolosi e di pseudocisti di materiale corneo.

RÉSUMÉ

Observations effectuées pendant une certaine période dans le milieu de travail et en clinique chez 13 cas de folliculose provoquée par hydrocarbures aromatiques chloro-substitués et reproduction expérimentelle de lésions du même genre sur l'homme par un mélange de polychlorophenols.

L'ensemble des données engage les Auteurs à définir «l'acné chlorique» comme une folliculose avec une pathogénèse presque toujours exogène causée par le travail et par le contact avec les hydrocarbures aromatiques chloro-substitués. Ceux-ci agissent sur l'appareil folliculaire, causant en premier l'hyperkératose et la production de comédons et, deuxièmement la formation de folliculoses et de pseudokystes de matériel corné.

SUMMARY

Follow up study in the ward and at the working place, of 13 patients with folliculosis due to aromatic chlorinated hydrocarbons. Report of skin changes of the same kind, reproduced experimentally in man with a mixture of polychlorophenols.

In line with the clinical and experimental findings the Authors regard the so called «chloracne» as a folliculosis of mainly exogenous pathogenesis, which is caused by the work and the contact with aromatic chlorinated hydrocarbons. These act at first on the follicular apparatus inducing reactive hyperkeratosis and blackheads; further on they cause formation of folliculosis and pseudocysts with keratinized contents.

ZUSAMMENFASSUNG

Bericht über in der Klinik und am Arbeitsplatz während längerer Zeitspanne durchgeführte Beobachtungen an 13 Fällen von durch chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe hervorgerufenen Follikulosen und über beim

Menschen mit Polychlorphenolgemisch experimentell reproduzierte Hautveränderung derselben Art.

Die gesammelten Angaben veranlassen die Verff., die sogenannte «Chlorakne» als eine Follikulose vorwiegend exogener Pathogenese zu betrachten, die durch den arbeitsbedingten äusserlichen Kontakt mit den chlosubstituierten aromatischen Kohlenwasserstoffen entsteht. Diese wirken auf den follikulären Apparat und verursachen zuerst eine reaktive Hyperkeratose und die Bildung von Komedonen, und rufen anschliessend eine Follikulose und aus verhorntem Material gebildete Pseudozysten hervor.

BIBLIOGRAFIA

- Bernheim M.L., Bernheim F., Wilbur K.M.: Citati da Puppe A.
 Berres H.H.: Morphologische Veränderungen der Meerschweinchenhaut nach Salben-
 einwirkung. Arch. f. Dermat. u. Syph., 194, 259, 1952.
 Bettmann R.: «Chlor-Akne», eine besondere Form von professioneller Hauterkrankung.
 Dtsch. med. Wschr., 437, 1901.
 Bornemann W.: Ueber die Histologie der Chlorakne. Arch. f. Dermat. u. Syph., 62,
 75, 1902.
 Braun W.: «Chlorakne». Ed. Cantor, Aulendorf 1955.
 Braun W.: Klinische Beobachtungen zur Entstehung der Chlorakne. Hautarzt, 10,
 126, 1959.
 Buckup H., Szakall A.: Verteilung und Zusammensetzung der Hornschichtlipide unter
 physiologischen Bedingungen bei Oelakne. Berufsdr., 4, 1, 1956.
 Bujard E., Jadassohn W., Paillard R.: Action de quelques hydrocarbures sur l'épiderme.
 Dermatologica, 106, 161, 1953.
 Butcher E.O.: The effects of application of various substances on the epidermis of
 rats. J. Indust. Dermat., 16, 85, 1951.
 Caccialanza P., Meneghini C.L.: Osservazioni sull'uso in dermatologia di pomate al
 silicone con e senza antibiotici. Riv. It. Essenze, Profumi, Pianta Officinali, dic. 1954.
 Chief Insp. Factories for Great Britain: Ann. Rep., 1938.
 Collier E.: Poisoning by Chlorinated Naphtalene. The Lancet, 1, 72, 1943.
 Cotter L.H.: Pentachlorinated Naphtalenes in Industry. J.A.M.A., 125, 273, 1944.
 Courtois-Suffit: Etude sur l'intoxication professionnelle par le trichloronaphtalène. Ann.
 de med. légale, 14, 422, 1934.
 Drinker C.K., Warren M.F., Bennet G.A.: The problem of possible systemic effects
 from certain chlorinated hydrocarbons. J. indust. hyg. and toxicol., 19, 283, 1937.
 Dugois R., Colomb F.: L'acné clorique au 2, 4, 5-trichlor-phenol. Bull. Soc. Franç.
 Dermat. Syph., 93, 262, 1956.
 Dwyer J.M.: Polychloronaphtalenes and Liver necrosis. Med. J. Australia, 2, 703, 1946.
 Flinn F.B., Jarvik D.E.: Action of certain chlorinated naphtalenes on the liver. Proc.
 Soc. Exper. Biol. Med., 35, 118, 1936.
 Fumouze P.: Dermatoses chlorique électrolytique. Paris, Imprimerie H. Chérest, 1901.
 Gans O., Steigleder G.K.: Histologie der Hautkrankheiten. Vol. I, 2^e Ed., Springer,
 Heidelberg 1955.

- Good Ch. K., Pensky N.: Halowax acne («cable rash»). Arch. of Dermat. and Syph.,
 48, 251, 1943.
 Greenburg L., Mayers M.R., Smith A.R.: The systemic effects resulting from exposure
 to certain chlorinated hydrocarbons. J. indust. hyg. and toxicol., 21, 29, 1939.
 Grimmer H.: Histologische und experimentelle Untersuchungen zur sogen. Chlorakne.
 Derm. Wschr., 13, 1190, 1954.
 Grimmer H.: Beruflich bedingte Akne durch chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe
 (Chlorakne, Pernakrankheit). Zbl. Arbeitsmed., 5, 76, 1955.
 Hansel W., McEntee K., Olafson P.: The effects of two causative agents of experimental
 hyperkeratosis on vitamin A metabolism. The Cornell Veterinarian, 41, 367, 1951.
 Hermann F., Pross P.H.: Citati da Buckup H. e Szakall A.
 Hermann F., Pross P.H., Sulzberger M.B.: Citati da Buckup H. e Szakall A.
 Herxheimer K.: Ueber Chlorakne. Münch. Med. Wschr., 46, 278, 1899.
 Holtzmann F.: Chlorakne und Pernakrankheit. Arch. f. Hyg., 117, 1936.
 Jones J.W., Alden H.S.: An acneform Dermatogosis. Arch. of Dermat. and Syph.,
 33, 1022, 1936.
 Kelley E.F.: Acne from synthetic wax (Halowax). Urol. and Cutan Rev., 47, 238, 1943.
 Kimmig J., Schulz K.H.: Chlorierte aromatische zyklische Aether als Ursache der
 sogenannten Chlorakne. Naturwiss., 44, 337, 1957.
 Mayers M.R., Silverberg M.S.: Skin conditions resulting from exposure to certain
 chlorinated hydrocarbons. J. industr. hyg. and toxicol., 20, 244, 1938.
 Mayers M.R., Smith A.R.: Systemic effects from exposure to chlorinated naphtalenes.
 N.Y. State Industr. Bull., 21, 30, 1942.
 McLeitch N.G.B., Robertson D.: Chlorinated naphtalene poisoning. Brit. Med. J.,
 1, 691, 1942.
 Müller E.: Chlorakne (durch chlorierte Benzole hervorgerufen). Tesi, Breslavia, 1937.
 Puccinelli V.: Dell'acne clorica. La Med. del Lavoro, 45, 131, 1954.
 Puppe A.: Neuere Gesichtspunkte zur Verhütung von Hautschäden bei Einwirkung
 schädlicher Kohlenwasserstoffe im Betrieb. Berufsdermat., 5, 67, 1957.
 Risse-Sundermann A.: Intoxikationen durch chlorierte Aromaten. Tesi, Colonia, 1959.
 Schaaf F., Gross F.: Tierexp. Untersuchungen mit Salben und Salbengrundlagen. Der-
 matologica, 106, 357, 1953.
 Schmidt W., Boslet R.: Chlorakne-erzeugende Stoffe. Berufsdermat., 4, 214, 1956.
 Schwartz L.: An outbreak of Halowax acne («cable rash») among electricians. J.A.M.A.,
 122, 158, 1943.
 Shelley W.B., Kligman A.M.: The experimental production of acne by penta- and
 hexachloronaphtalenes. Arch. of Dermat. and Syph., 73, 689, 1957.
 Sobel H., Marmorston J.: Citati da Puppe A.
 Strauss N.: Hepato-toxic effects following occupational exposure to Halowax (chlori-
 nated hydrocarbons). Rev. of Gastroenterol., 11, 381, 1944.
 Sulzberger M.B.: Citato da Puccinelli V.
 Teleky L.: Die Pernakrankheit (Chlorakne). Klin. Wschr., 845, 1927.
 Teleky L.: Ueber neue Forschungsmethoden und Forschungen auf dem Gebiet der
 Gewerkerkrankheiten. Klin. Wschr., 249, 1949.
 Touraine M.A., Ménétrel M.B.: Dermatoses professionnelles par la naphtaline et ses
 dérivés. La Prat. med. franç., 335, 1934.

- Touraine A., Solente B., Ménétrel M.B., Aubrun S.: 54 cas de dermatites par trichloronaphtaline. Bull. Soc. Franç. Dermat. Syph., 41, 265, 1934.
- Wahle P.: Ueber 2 Fälle von « Chloracne ». Tesi, Lipsia, 1914.
- Wauer L.: Gewerbliche Erkrankungen durch gechlorte Kohlenwasserstoffe (Perna-krankheit). Zbl. f. Gewerbehyg., 6, 100, 1918.
- Wedel H. V., Holla W. A., Denton J.: Observations on the toxic effects resulting from exposure to chlorinated naphthalene and chlorinated phenyls with suggestions for prevention. The Rubber Age, 53, 419, 1943.

Per un razionale trattamento dell'ACNE



ACNIL

Crema antibatterica

SKINBAR

Detergente non saponoso

Prodotto dal Reparto dermatologico della

GENATOSAN LTD

Loughborough - Leicestershire - Inghilterra

CAMPIONI A DISPOSIZIONE DEI SIGG. MEDICI

Concessionario esclusivo per l'Italia

LABORATORIO CHIMICO-DERMATOLOGICO - VIA SAN SECONDO, 69-71, PAVIA

EX P-2877

Page 13 of 13