



GUIDA PRATICA SULL'USO DEI CORTISONICI NELLE PATOLOGIE DERMATOLOGICHE DELL'ETÀ PEDIATRICA



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, 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 riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2017 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Brembo 27 - 20139 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1

Stampa: 2017

ISBN: 978-88-87844-26-9



*Opera a cura della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale,
della Federazione Italiana Medici Pediatri,
della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica e
della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica
con il coordinamento scientifico del dottor Giuseppe Di Mauro*

Nota per gli utilizzatori

Il presente documento costituisce una versione integrale della Guida e può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale www.sipps.it sezione RIPPS.

Nessuno degli Autori ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato né ha ricevuto alcun compenso.

ELENCO DEGLI AUTORI E RINGRAZIAMENTI

(in ordine alfabetico)

SUPERVISIONE

Giuseppe Di Mauro

Presidente Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)
Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche Pediatra di Famiglia ASL
Caserta - Regione Campania

Marzia Duse

Presidente Società Italiana di Allergologia Pediatrica (SIAIP), Professore Ordinario di
Pediatria, Dipartimento di Pediatria, Direttore UP Immunologia Pediatrica, Presidente
CCL Infermieristica Pediatrica, Coordinatore Scuola di Specializzazione in Pediatria.
Sapienza, Università di Roma.

COORDINATORI

Elena Galli

UOS Immuno-Allergologia Pediatrica, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Diego Peroni

Professore Ordinario di Pediatria, Direttore U.O. di Pediatria, AOUP, Università di Pisa

A CURA DI

Fabio Arcangeli

Professore a contratto di Dermatologia Clinica e Sperimentale presso Università
Guglielmo Marconi, Roma

Salvatore Barberi

Dipartimento Materno Infantile ASST Fatebenefratelli-Sacco – Milano

Anna Belloni Fortina

Clinica Dermatologica, Università di Padova

Valeria Boccaletti

Clinica Dermatologica, Università di Parma

Francesca Cipriani

U.O. di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di
Bologna

Iride Dello Iacono

UOS Pediatria ed Allergologia Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Dora Di Mauro

Specialista in Pediatria, Parma

Matteo Ferrara

Pediatra di Famiglia, Salerno

Daniele Giovanni Ghiglioni

UOSD Pediatria ad alta intensità di cura, Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano e Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Giampiero Girolomoni

Professore Ordinario di Dermatologia, Direttore U.O. Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Massimo Landi

Pediatra di Famiglia - ASL TO 1, Torino Collaboratore di ricerca Allergologia e Pneumologia pediatrica CNR Palermo

Andrea Locatelli

Dermatologia, Ospedale di Bergamo

Alberto Martelli

Direttore UOC Pediatria e Neonatologia Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese

Vito Leonardo Miniello

Responsabile Unità Operativa di Nutrizione. Università di Bari. Vice Presidente SIPPS

Iria Neri

Presidente Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP)
U.O Dermatologia e Venereologia, Ospedale Sant'Orsola Malpighi

Gian Paolo Ricci

U.O. di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Giuseppe Ruggiero

Responsabile Nazionale Area Dermatologia FIMP, Vice Presidente SIDerP, Pediatra di Famiglia ASL Salerno – Regione Campania

Luigi Terracciano

Pediatra di Famiglia, Milano

Porfirio Toscano

Pediatra di Famiglia, Napoli

È una iniziativa della

	<p>SIPPS - Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale Presidente: Giuseppe Di Mauro</p>
	<p>FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri Presidente: Giampietro Chiamenti</p>
	<p>SIAIP - Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica Presidente: Marzia Duse</p>
	<p>SIDerP - Società Italiana di Dermatologia Pediatrica Presidente: Iria Neri</p>

PREFAZIONE

I corticosteroidi rappresentano la classe di farmaci più frequentemente prescritta e sono sintetizzati prendendo a modello il cortisolo naturale, per mimare la sua capacità di modulare la risposta infiammatoria e l'attività del sistema immunitario: i corticosteroidi inibiscono infatti i processi cellulari che promuovono la sintesi di sostanze proinfiammatorie e immunostimolanti e, nel contempo, attivano quelli che portano alla sintesi di sostanze antinfiammatorie e immunosoppressive. Il risultato finale è il contenimento di tutti quegli eventi che, dalla infiammazione localizzata alla risposta immunitaria generalizzata, sono responsabili dei sintomi. In conseguenza a questa potente attività antinfiammatoria e immunosoppressiva, Le indicazioni terapeutiche dei corticosteroidi per via sia sistemica sia topica sono molteplici e investono un po' tutte le branche della medicina, comprese le dermatiti, in cui il cortisonico, soprattutto in formulazione topica, rappresenta ormai da quasi mezzo secolo l'approccio fondamentale. Attualmente sono disponibili sul mercato numerosi corticosteroidi di sintesi che si differenziano tra loro per la maggiore o minore potenza, specificità dell'azione antinfiammatoria e durata di azione; sono reperibili in diverse formulazioni topiche come unguenti, creme, gel, lozioni, soluzioni, shampoo e schiume.

Le dermatiti sono patologie di frequente riscontro nell'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia: la cute dei bambini infatti è particolarmente delicata. Alla nascita e nei primi mesi di vita, è molto sottile (circa la metà dello spessore rispetto a quella dell'adulto) ed è quasi del tutto priva del film idrolipidico, per cui risulta meno resistente agli stimoli meccanici, chimici e fisici esterni. Ne consegue che qualunque insulto, anche minimo, può scatenare facilmente fenomeni irritativi o francamente infiammatori che richiedono di necessità misure modulate e "pesate" con un atteggiamento assai diverso da quello che si attua nel soggetto adulto.

Questa Guida, pensata e realizzata per essere uno strumento snello, concreto e di facile e veloce consultazione, vuol fornire al pediatra informazioni di base, aggiornate e scientificamente valide, riguardo all'impiego dei corticosteroidi nel trattamento dei disturbi dermatologici del bambino: per facilità di consultazione è strutturata in due parti. La prima è di indole generale, focalizzata sul funzionamento dei corticosteroidi e sul loro razionale di impiego in dermatologia; la seconda è invece operativa e organizzata in schede. Ogni scheda è stata dedicata a una patologia dermatologica

di comune riscontro nell'ambulatorio del pediatra: al loro interno è possibile reperire velocemente informazioni riguardanti l'inquadramento clinico-diagnostico e suggerimenti sulla terapia più adatta alla situazione contingente. Infine la Guida fornisce anche alcuni suggerimenti per gestire i più comuni problemi legati alla terapia con i cortisonici, non da ultimo il problema della corticofobia, una paura, spesso irrazionale e immotivata, del paziente o del caregiver riguardo all'impiego di questa classe di farmaci che influisce negativamente sulla conduzione e sull'aderenza alla terapia, compromettendone l'efficacia.

Ci auguriamo che quest'opera possa rappresentare un utile e agile strumento che faciliti la nostra pratica quotidiana, una guida alla scelta del miglior approccio terapeutico e uno stimolo al ragionamento clinico, sempre attento ai dettagli e senza dimenticare che alcune manifestazioni cutanee possono essere il segnale di un problema dermatologico più serio o il segno cutaneo di una malattia sistemica: ed allora sarà opportuno riferire il paziente allo specifico specialista.

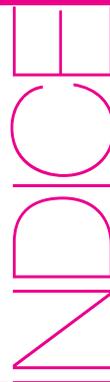
Giuseppe Di Mauro, presidente SIPPS

Marzia Duse, presidente SIAIP

Giampietro Chiamenti, presidente FIMP

Iria Neri, presidente SIDerP





GUIDA PRATICA SULL'USO DEI CORTISONICI NELLE PATOLOGIE DERMATOLOGICHE DELL'ETÀ PEDIATRICA

CAPITOLO 1. GENERALITÀ SUI CORTICOSTEROIDI

› I corticosteroidi	13
› Fisiologia del cortisolo	14
› Modalità d'azione	17
› Effetti genomici e non genomici	18
› Effetti sul metabolismo	20
› Carboidrati e proteine	20
› Lipidi	20
› Elettroliti e bilancio dell'acqua	20
› Sistema cardiovascolare	21
› Sistema muscolo-scheletrico	21
› Sistema nervoso centrale	21
› Elementi morfologici del sangue	22
› Azione antinfiammatoria e immunosoppressiva	22

CAPITOLO 2. GLI STEROIDI SISTEMICI SONO TUTTI UGUALI?

› Differenze tra corticosteroidi	25
› Note d'uso	28
› Valutazioni sintetiche sulle singole molecole	30
› Prednisone	30
› Prednisolone	30
› Metilprednisolone	31
› Desametasone/Betametasone	31
› Idrocortisolo/Idrocortisone	31

CAPITOLO 3. TOSSICITÀ DEI CORTICOSTEROIDI

› Tipo di corticosteroide impiegato	32
› Orario di somministrazione	33
› Via di somministrazione	33
› Durata del trattamento e dose cumulativa	34
› Come ridurre il rischio di soppressione dell'HPA	35
› Come procedere alla sospensione di un trattamento corticosteroidico	37

CAPITOLO 4. LA TERAPIA TOPICA IN DERMATOLOGIA: I CORTICOSTEROIDI TOPICI

› Struttura della cute	38
› Terapia topica in ambito dermatologico	43
› Corticosteroidi topici	44
› Valutazione della potenza	46
› Corticosteroidi topici con migliorato rapporto rischio-beneficio	47
› Veicoli dei CST	48
› Indicazioni	50

CAPITOLO 5. CORTICOSTEROIDI TOPICI IN MEDICINA DERMATOLOGICA: DALLA FARMACOCINETICA ALLE NOTE D'USO DELLE SINGOLE MOLECOLE.

› Glucocorticoidi topici in medicina dermatologica	52
› Principali corticosteroidi topici utilizzati in dermatologia	53
› Idrocortisone	53
› Mometasone furoato	54
› Beclometasone dipropionato	54
› Alclometasone dipropionato	54
› Clobetasone butirato	54
› Fluorocortin	55
› Diflucortolone valerato	55
› Prednicarbato	55
› Fluticasone propionato	55
› Desossimetasone	56
› Fluocinolone	56
› Metilprednisolone aceponato	56
› Clobetasolo propionato	57
› Alcinonide	57

CAPITOLO 6. USO DEGLI STEROIDI TOPICI IN MEDICINA DERMATOLOGICA

› Considerazioni generali	58
› Meccanismo d'azione	58
› Assorbimento	58
› Considerazioni pratiche	59
› Introduzione	59
› Meccanismo d'azione	60
› Scelta della formulazione	60
› Modalità di applicazione	62
› Effetti indesiderati	63
› Aderenza alla terapia	63
› Impiego pratico dei corticosteroidi topici	64
› Uso di wet wrap	65
› Tachifilassi	65
› Reazioni allergiche ai corticosteroidi	66
› Effetti collaterali dei CST	67
› Corticofobia	67
› Conclusioni	69

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE **70**

SCHEDE

› Dermatite atopica	74
› Dermatite da contatto (DIC e DAC)	78
› Psoriasi	86
› Dermatiti associate alle malattie autoimmuni	92
› Orticaria acuta e cronica	95
› Wet therapy	100
› Dermatiti dell'area del pannolino	103
› Dermatosi transitorie del neonato	107
› Dermatiti da reazioni avverse ai farmaci	116
› Impetigine	128

CAPITOLO 1

GENERALITÀ SUI CORTICOSTEROIDI



I corticosteroidi

I corticosteroidi sono tra i farmaci più utilizzati in medicina; si potrebbe quasi affermare che non ci sia medico che nella sua vita non abbia mai prescritto un cortisonico. Grazie alla loro potente attività antinfiammatoria trovano numerose indicazioni cliniche per il trattamento di svariate condizioni e patologie. Il numero elevato di composti e l'ampia gamma di possibilità di impiego, spesso cronico o ricorrente, comportano la necessità di un attento monitoraggio sia dell'efficacia sia degli effetti avversi.

La scoperta e la sintesi del cortisone rappresentano una tappa affascinante nella storia della medicina e sicuramente le osservazioni di Thomas Addison hanno aperto la strada: a metà ottocento, questo medico inglese, descrisse una strana malattia a esito mortale caratterizzata da atrofia o degenerazione delle ghiandole surrenali.

A quei tempi pochi conoscevano o avevano sentito parlare delle ghiandole surrenali. Di esse si sapeva soltanto che erano ghiandole "senza condotto", cioè che riversano il loro prodotto direttamente nel sangue, note oggi come "ghiandole endocrine". Solo alla fine degli anni trenta del secolo scorso si arrivò alla conclusione che la corticale liberava sia ormoni regolatori dell'equilibrio salino - e chiamati per questo mineralcorticoidi - sia ormoni che controllavano il metabolismo dei glucidi - detti, pertanto, glucocorticoidi.

Lo statunitense Edward Kendall e lo svizzero Tadeus Reichstein scoprirono che queste sostanze erano degli steroidi, che identificarono con le lettere A, B, C e a seguire. Kendall, inoltre, scoprì che i composti A, B, E e F restituivano agli animali privi di surrenali la possibilità di resistere a particolari situazioni di stress.

La svolta avvenne durante la seconda guerra mondiale, quando i ser-

vizi segreti americani dimostrarono che alcune delle sostanze studiate da Kendall, in particolare il composto E, se somministrate agli aviatori della Luftwaffe, li faceva sentire a proprio agio anche oltre i 13.000 metri di altezza.

Nel 1944, Lewis Sarett, un chimico della casa farmaceutica Merck, riuscì a sintetizzare in laboratorio il composto E a partire da un'altra molecola, l'acido deossicolico, ricavato dalla bile dei bovini macellati. Nel 1948, Philip Showalter Hench, che lavorava insieme a Kendall alla Mayo Clinic, ottenne il permesso di utilizzare il composto E in una ventinovenne affetta da una grave forma di artrite reumatoide: la risposta clinica si ebbe dopo appena tre giorni e la signora continuò a migliorare ulteriormente nei giorni successivi. La sostanza fu poi sperimentata anche su pazienti affetti dalla malattia di Addison e gli effetti furono ottimali. Purtroppo ci fu una confusione sul nome, poiché molti pensarono che il composto E e la vitamina E fossero la stessa cosa; così, per evitare ogni equivoco, Kendall e Hench decisero di chiamare la sostanza in questione "**cortisone**".

Iniziava, così, l'era dei "cortisonici", farmaci tra i più importanti in campo medico. Nel 1950, per i loro studi sul cortisone, Kendall, Hench e Reichstein vinsero il premio Nobel per la fisiologia e la medicina

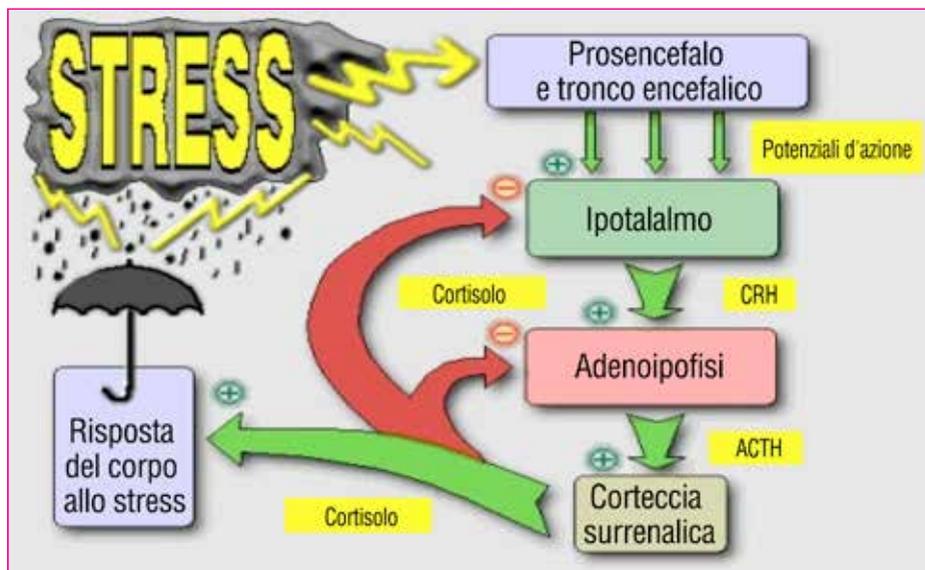
Fisiologia del cortisolo

Il cortisolo, l'ormone della corticale del surrene, viene prodotto attraverso un sofisticato sistema di induzione e controllo.

L'entità della secrezione di glucocorticoidi è determinata dalle variazioni nel rilascio di *AdrenoCorticoTropic Hormone* (ACTH) da parte delle cellule corticotrope dell'ipofisi.

Queste, a loro volta, sono regolate dall'ormone di rilascio della corticotropina, *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH), un ormone peptidico rilasciato dai neuroni contenenti CRH dell'ipotalamo endocrino. Questi tre organi sono definiti come asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA), un sistema integrato che mantiene appropriati livelli di glucocorticoidi (Figura 1)

Figura 1. Asse ipotalamo-ipofisi surrene



Tre sono le caratteristiche modalità di regolazione dell'asse HPA:

1. Il ritmo circadiano della steroidogenesi basale

Questo è innescato dai centri nervosi superiori in risposta ai cicli sonno-veglia, in modo tale che i livelli di ACTH raggiungano il picco nelle prime ore del mattino, determinando livelli di picco dei glucocorticoidi circolanti attorno alle ore 8.

2. La regolazione a feedback negativo da parte dei corticosteroidi surrenalici

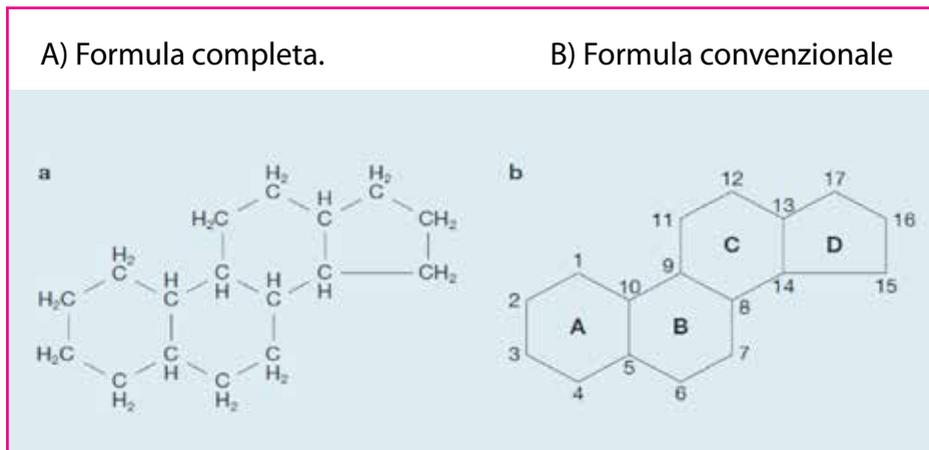
Si verifica a molteplici livelli nell'asse HPA e rappresenta il principale meccanismo che contribuisce a mantenere i livelli di glucocorticoidi circolanti costanti e all'interno dell'intervallo richiesto.

3. Gli incrementi della steroidogenesi in risposta allo stress

Questi incrementi possono essere notevoli e superare il normale meccanismo di controllo a feedback negativo, determinando così un consistente aumento delle concentrazioni plasmatiche di glucocorticoidi. I corticosteroidi sono un gruppo di ormoni, prodotti dalla corteccia delle ghiandole surrenali, appartenenti alla classe degli steroidi. Si pos-

sono far derivare tutti da successive degradazioni della catena laterale del colesterolo. Il nucleo steroideo di base, l'anello ciclopentanoperiidrofenantrenico, contiene 17 atomi di carbonio (Figura 2).

Figura 2. Struttura del ciclopentanoperiidrofenantrene (struttura steroidea di base).



Ogni organo endocrino secernente steroidi produce un singolo composto contenente uno, due o quattro atomi di carbonio aggiuntivi rispetto al nucleo steroideo basale. È invalso perciò nell'uso denominare gli steroidi secreti dalle ovaie come steroidi C18, quelli prodotti dai testicoli come steroidi C19 e quelli sintetizzati dai surreni come steroidi C21. La corteccia surrenalica secerne anche steroidi C19 come prodotto minore.

L'introduzione di un gruppo idrossilico nella posizione 17 del corticosterone produce il **17-idrossicorticosterone**, che prende comunemente il nome di **cortisolo**.

In base alla loro prevalente azione biologica, gli steroidi possono essere classificati in 3 gruppi principali:

- **glucocorticoidi**, sintetizzati nella zona fasciolata della corticale del surrene, con principale effetto sul metabolismo intermedio. Il principale ormone glucocorticoide nell'uomo è rappresentato dal **cortisolo (idrocortisone)**;
- **mineralcorticoidi**, sintetizzati nella zona glomerulare della corteccia, con azione principale sul metabolismo idrosalino. Il principale mineralcorticoide è l'**aldosterone**, così definito perché contiene un gruppo aldeidico;

- **androgeni surrenalici**, sintetizzati nella zona reticolare della corteccia, con effetti testosterone-simili.

Modalità d'azione

Il **cortisolo libero** è la forma biologicamente attiva dell'ormone ed è convertito a **cortisone** dall'enzima 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 2; al contrario, l'isoenzima di tipo 1 converte il cortisone in cortisolo. I due isoenzimi (tipo 1 e tipo 2) catalizzano dunque l'interconversione del cortisolo e del cortisone.

Convertendo il cortisolo, che si lega sia al recettore dei mineralcorticoidi (MR) sia a quello dei glucocorticoidi (GR), in cortisone, che non si lega a nessuno dei due recettori, l'isoenzima 11 β -HSD₂ protegge il recettore dei mineralcorticoidi dalle elevate concentrazioni di cortisolo circolante. La reazione inversa è catalizzata dall' 11 β -HSD₁ che converte il cortisone inattivo a cortisolo attivo in tessuti quali fegato e tessuto adiposo.

Gli steroidi sono solo parzialmente solubili in acqua: l'organismo però li rende solubili legandoli alle proteine plasmatiche che li trasportano ai tessuti. Il cortisolo è reversibilmente legato nel plasma a due proteine:

1. con legame specifico, ad alta affinità, a un' α 2-globulina chiamata **transcortina o corticosteroid binding globulin (CBG)**;
2. con un legame non specifico, a bassa affinità, all'**albumina**.

A 37 °C il 94% del cortisolo circolante è legato tenacemente alla transcortina, mentre il restante 6% è in forma libera o debolmente legato all'albumina. Anche il corticosterone è legato alla transcortina, ma con minore affinità rispetto al cortisolo. Ancora meno legato è l'aldosterone, che viene principalmente veicolato dall'albumina. La velocità di scomparsa del cortisolo dal plasma è strettamente correlata a questi fenomeni di legame con le proteine.

L'emivita biologica del cortisolo ($T_{1/2}$) nell'uomo è di circa 80 minuti; essa è una misura del metabolismo degli steroidi ed è molto importante nel valutare le caratteristiche dei vari composti.

Il metabolismo degli steroidi surrenalici ha luogo principalmente nel fegato, dove una serie di enzimi è capace di modificarne la struttura

molecolare rendendola sia biologicamente inattiva sia solubile in acqua. In tale processo sono coinvolte due fasi:

1. riduzione (o rimozione della catena laterale) della molecola steroidea;
2. coniugazione della molecola modificata all'acido glucuronico, per formare un glucosiduronato idrosolubile, oppure al solfato, per formare un composto solfatato egualmente idrosolubile.

Tali composti sono anche scarsamente legati alle proteine plasmatiche, così da essere rapidamente escreti nelle urine.

Per quanto concerne il cortisolo, più del 90% della molecola marcata si rinviene nelle urine nelle successive 48 ore, la maggior parte escreta nelle prime 24 ore. Meno dell'1% è eliminato nelle urine come cortisolo libero inalterato.

Azioni fisiologiche Gli effetti dei corticosteroidi sono numerosi, diffusi ed includono: modificazioni del metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi; mantenimento del bilancio idrico ed elettrolitico; mantenimento di una normale funzione del sistema cardiovascolare, del sistema immunitario, del rene, del muscolo scheletrico, del sistema endocrino e del sistema nervoso. Inoltre questi ormoni rendono l'organismo capace di resistere ad eventi stressanti quali stimoli nocivi e modificazioni ambientali: infatti, l'indice di produzione quotidiana del cortisolo può aumentare di almeno 10 volte in presenza di uno stress intenso.

Effetti genomici e non genomici

In condizioni fisiologiche i glucocorticoidi endogeni (cortisolo) sono attivi a concentrazioni molto basse. Il cortisolo libero diffonde attraverso la membrana citoplasmatica e interagisce con recettori intracitoplasmatici specifici.

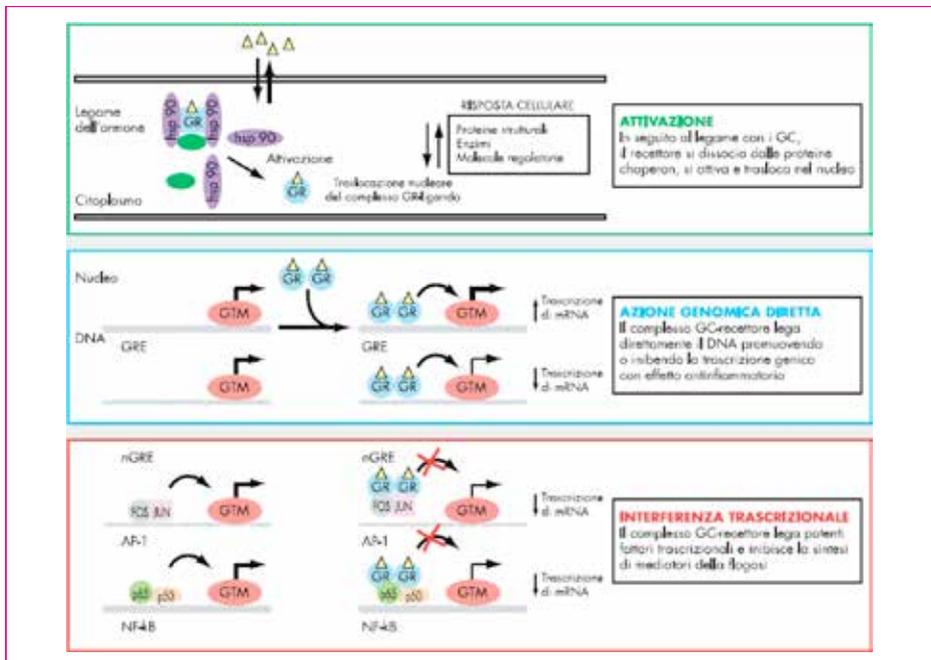
Il **complesso attivato recettore-glucocorticoide** che si forma è biologicamente attivo e si porta all'interno del nucleo della cellula, dove si lega a un sito accettore e determina un'alterazione a livello di una precisa sequenza dell'acido desossiribonucleico (DNA) cromosomico, inducendo la sintesi del corrispondente RNA messaggero attraverso l'enzima RNA-transcriptasi.

L'RNA messaggero prodotto migra verso il citoplasma, dove codifica per la sintesi di una proteina specifica da parte dei ribosomi. **Tale polipeptide è responsabile dell'attività biologica dei glucocorticoidi in quella specifica cellula.**

L'**effetto genomico**, mediato dai recettori citosolici (in forma omodimerica, complesso di due proteine identiche, legate da un ponte non covalente) richiede almeno 30 minuti.

Gli **effetti specifici non genomici**, dovuti a dosaggi sopraffisiologici di corticosteroidi, si manifestano invece in pochi minuti e sono mediati sia da recettori di membrana selettivi per gli steroidi in generale, compresi i recettori per i glucocorticoidi, sia da recettori citosolici agenti singolarmente in forma monomeric. Questo processo dà luogo a fenomeni dovuti a inibizione dei fattori di trascrizione, per cui il processo di trans-repressione comporta, alla fine, la riduzione della sintesi di proteine infiammatorie (citochine, enzimi, molecole di adesione, Figura 3).

Figura 3. Rappresentazione schematica degli eventi indotti dai meccanismi genomici e non genomici relativi all'azione di un corticosteroide.



Modificato da: Medico e Bambino 2006,25: 241-247

In definitiva, si può affermare che dosaggi molto bassi di glucocorticoidi producono esclusivamente effetti genomici, ma, non appena i dosaggi vengono incrementati, compaiono effetti terapeutici addizionali, dovuti invece a interazioni specifiche non genomiche. Per dosi ancora più elevate, anche gli effetti aspecifici non genomici possono contribuire all'azione terapeutica.

Effetti sul metabolismo

Carboidrati e proteine

I corticosteroidi influenzano profondamente il metabolismo dei carboidrati e delle proteine. Essi stimolano il fegato a formare glucosio dagli aminoacidi e dal glicerolo e a immagazzinare glucosio sotto forma di glicogeno epatico. In periferia, i glucocorticoidi diminuiscono l'utilizzo del glucosio, aumentano il catabolismo proteico e attivano la lipolisi, fornendo così aminoacidi e glicerolo per la gluconeogenesi. Il risultato netto è un aumento dei livelli di glucosio nel sangue, il che è particolarmente utile nello stress, perché protegge i tessuti glucosio-dipendenti (ad esempio, il cervello e cuore). Tuttavia, a causa dei loro effetti sul metabolismo del glucosio, i glucocorticoidi possono peggiorare il controllo glicemico in pazienti con diabete conclamato predisponendo all'insorgenza di iperglicemia.

Lipidi

I corticosteroidi hanno due effetti principali sul metabolismo dei lipidi, che si manifestano però solo per trattamenti prolungati. Il primo è la drammatica redistribuzione del grasso, con un aumento di tessuto lipidico nella parte posteriore di collo ("gobba di bufalo"), volto ("facies lunaris") e area sovraclaveare, associata a una perdita di tessuto adiposo alle estremità. Il secondo è la facilitazione dell'effetto lipolitico di altri agenti, come l'ormone della crescita e gli agonisti β -adrenergici, con conseguente aumento degli acidi grassi liberi dopo somministrazione di glucocorticoidi.

Elettroliti e bilancio dell'acqua

L'aldosterone è di gran lunga il corticosteroide endogeno più potente sul bilancio idro/elettrolitico, ma tutti i glucocorticoidi possiedono una

modesta, sebbene significativa, attività mineralcorticoide, che può influenzare la movimentazione di fluidi ed elettroliti in ambito clinico. Essi svolgono un ruolo permissivo sull'escrezione renale di acqua libera e agiscono sui tubuli distali e collettori del rene, aumentando il riassorbimento di Na^+ dal fluido tubulare, oltre che l'escrezione urinaria di K^+ e H^+ . Inoltre, esercitano effetti multipli sul metabolismo del Ca^{2+} : nell'intestino interferiscono con la captazione del Ca^{2+} , mentre nel rene ne aumentano l'escrezione. Nell'insieme questi effetti determinano una riduzione dei depositi corporei totali di Ca^{2+} .

Sistema cardiovascolare

Trattamenti prolungati con glucorticoidi possono indurre ipertensione, anche se i meccanismi alla base di questo effetto sono sconosciuti. L'ipertensione legata alla secrezione endogena di cortisolo, come visto in pazienti con la sindrome di Cushing, è il probabile risultato di molteplici effetti mediati dai mineralcorticoidi e dai glucocorticoidi. Diversamente dall'ipertensione causata dagli elevati livelli di aldosterone, quella secondaria all'eccesso di glucocorticoidi è generalmente resistente alla restrizione di Na^+ .

Sistema muscolo-scheletrico

Concentrazioni fisiologiche di corticosteroidi sono necessarie per la normale funzione dei muscoli scheletrici e una capacità ridotta di lavoro è un segno importante di insufficienza surrenalica. Nei pazienti con malattia di Addison, debolezza e stanchezza sono infatti sintomi frequenti. Tuttavia, quantità eccessive di entrambi glucocorticoidi o mineralcorticoidi possono compromettere la funzione muscolare. Nell'iperaldosteronismo primitivo la debolezza muscolare deriva principalmente da ipopotassiemia, piuttosto che da effetti diretti dei mineralcorticoidi sul muscolo scheletrico. Al contrario, l'eccesso di glucocorticoidi per periodi prolungati, secondario a terapia con glucocorticoidi o ipercorticismo endogeno, provoca atrofia dei muscoli scheletrici e si manifesta con debolezza e fatica muscolare, effetto noto con il termine di miopatia steroidea.

Sistema nervoso centrale

I corticosteroidi esercitano una serie di effetti indiretti sul SNC, attraverso

il mantenimento della pressione arteriosa, le concentrazioni di glucosio plasmatico e degli elettroliti. Si riconoscono, tuttavia, un numero sempre maggiore di effetti diretti dei corticosteroidi sul SNC, tra cui quelli sull'umore, sul comportamento e sull'eccitabilità cerebrale. La maggior parte dei pazienti risponde con un'elevazione del tono dell'umore e con un senso di benessere, nonostante la persistenza della malattia di base. Alcuni pazienti, invece, possono avere cambiamenti comportamentali negativi quali manie, insonnia, irrequietezza e una maggiore attività motoria. Una percentuale piccola ma significativa, di pazienti trattati con glucocorticoidi può diventare ansiosa, depressa o apertamente psicotica. Questi effetti, comunque si manifestano solo per trattamenti prolungati.

Elementi morfologici del sangue

La somministrazione di glucocorticoidi porta a una riduzione del numero di linfociti circolanti, eosinofili, monociti e basofili. Una singola dose di idrocortisone porta a un declino di queste cellule circolanti entro 4-6 ore; l'effetto descritto persiste per 24 ore e deriva dalla redistribuzione delle cellule dalla periferia, piuttosto che da un aumento della distruzione. Al contrario, i glucocorticoidi incrementano i leucociti polimorfonucleati circolanti in seguito ad aumentato rilascio dal midollo e a ridotta rimozione dal circolo. Da ultimo, alcuni tumori del sistema linfatico vengono debellati dal trattamento con glucocorticoidi, un effetto che sembra essere correlato alla capacità dei glucocorticoidi di attivare la morte cellulare programmata.

Azione antinfiammatoria e immunosoppressiva

Oltre al loro effetto sul numero dei linfociti, i corticosteroidi modificano profondamente la loro risposta immune, il che costituisce un importante aspetto della loro azione antinfiammatoria e immunosoppressiva. Impiegati quali sostanze antinfiammatorie, non intervengono certamente sulla causa della malattia; tuttavia, la soppressione dell'infiammazione correlata alla loro attività è di enorme utilità clinica e ha portato questi farmaci a essere tra gli agenti più frequentemente prescritti. I glucocorticoidi hanno infatti un'attività antinfiammatoria ad amplissimo spettro che coinvolge il sistema dell'immunità sia umorale sia cellulare. Possono prevenire o sopprimere l'infiammazione in rispo-

sta a molti eventi: immunologici, radianti, meccanici, chimici o infettivi. Allo stesso modo sono di immenso valore nel trattamento di malattie espressione di reazioni immunitarie indesiderate, a partire da patologie derivanti prevalentemente da alterazioni dell'immunità umorale, quali, ad esempio, l'orticaria, per giungere a forme più complesse, mediate da meccanismi immunitari cellulari, come, ad esempio, il rigetto di trapianto.

Le azioni immunosoppressive ed antinfiammatorie dei glucocorticoidi sono indissolubilmente legate, coinvolgendo entrambe l'inibizione delle funzioni leucocitarie. In particolare, in vari sistemi cellulari, viene inibita la produzione di fattori critici che generano la risposta infiammatoria, con ridotta secrezione di fattori vasoattivi e chemiotattici, ridotta secrezione di enzimi lipolitici e proteolitici, riduzione della migrazione extravasale di leucociti nelle aree danneggiate e, da ultimo, riduzione della fibrosi. Inoltre, essi possono anche ridurre l'espressione di citochine pro-infiammatorie quali, ad esempio, COX-2 e NOS2.

CAPITOLO 2

GLI STEROIDI SISTEMICI SONO TUTTI UGUALI?

Differenze tra i corticosteroidi

Le modificazioni chimiche della molecola di cortisolo hanno dato origine a derivati con attività glucocorticoide e mineralcorticoide distinte. Per molti dei glucocorticoidi sintetici gli effetti sugli elettroliti sono minimi, anche con l'utilizzo delle dosi più elevate. Inoltre, queste modificazioni hanno generato derivati con potenze maggiori e con una più lunga durata d'azione.

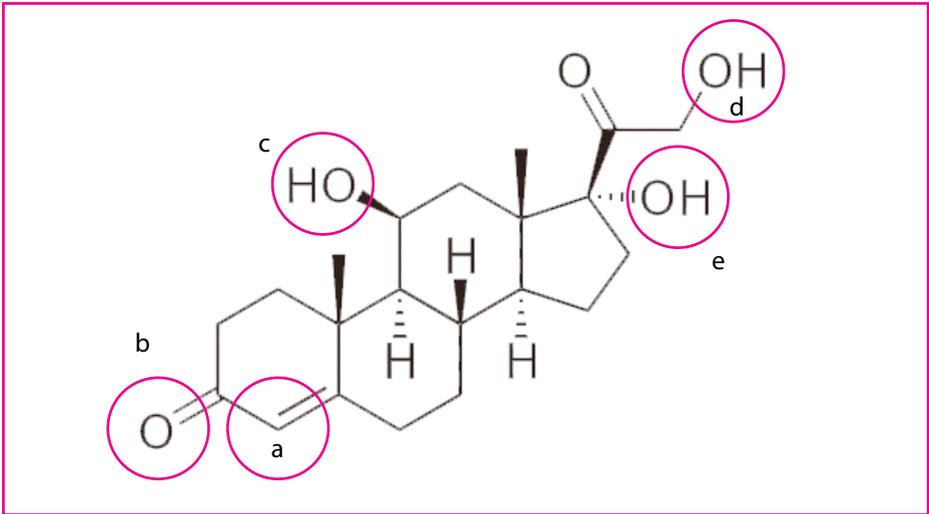
Esaminiamo gli steroidi sistemici più frequentemente impiegati, tenendo presente che per nessuno di questi derivati è possibile separare gli effetti antinfiammatori da quelli sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei grassi o dagli effetti soppressivi sull'asse HPA.

Gli steroidi di sintesi sono derivati dall'idrocortisone (cortisolo) mediante modifiche nella struttura chimica le quali possono alterare specificità e/o potenza in relazione alle variazioni di affinità per i recettori del corticosterone e all'attività intrinseca. Possono, altresì, essere modificati l'assorbimento, il legame con proteine specifiche, l'entità della trasformazione metabolica e dell'eliminazione o la permeabilità di membrana nei loro confronti.

Ad esempio la presenza di un doppio legame in posizione 4,5 (Figura 1, a) e il gruppo chetonico in posizione 3 sull'anello A (b) sono essenziali per l'attività glucocorticoide e mineralcorticoide; un gruppo ossidrilico in posizione 11 β sull'anello C è la caratteristica strutturale necessaria per l'attività glucocorticoide (c); un gruppo ossidrilico in posizione C21 sull'anello D è presente in tutti i corticosteroidi naturali e nella maggior parte degli analoghi di sintesi e sembra essere un requisito essenziale per l'attività mineralcorticoide, ma non per quella glucocorticoide (d). Il gruppo α -ossidrilico in posizione 17 sull'anello D è presente sul cortisolo e su tutti i glucocorticoidi di sintesi attualmente utilizzati (e).

Sebbene gli steroidi senza il gruppo α -ossidrilico in posizione 17 (ad esempio il corticosterone) possiedano una certa attività glucocorticoidale, la presenza di questo gruppo conferisce una potenza ottimale.

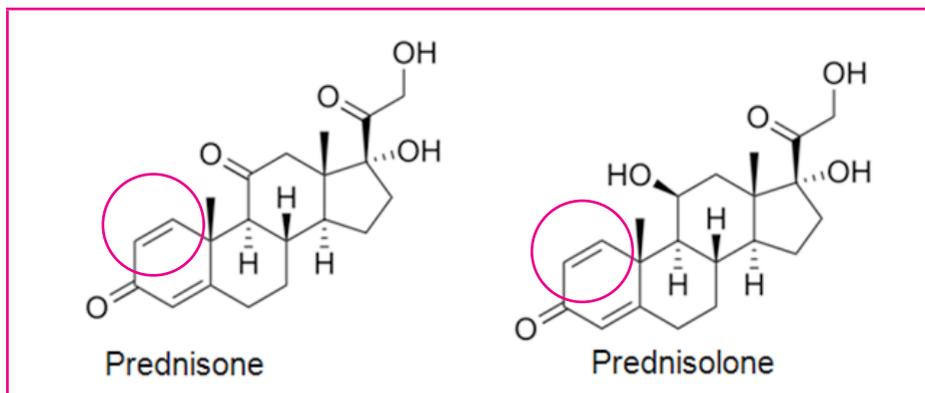
Figura 1. Formula dell'idrocortisone



L'introduzione di un doppio legame addizionale in posizione 1,2 sull'anello A, come nel prednisone e nel prednisolone (Figura 2), aumenta in modo selettivo l'attività glucocorticoidale, approssimativamente di 4 volte rispetto all'idrocortisone, aumentando il rapporto tra la potenza gluco/mineralcorticoidale. Questa modifica dà origine a composti metabolizzati più lentamente rispetto al cortisolo.

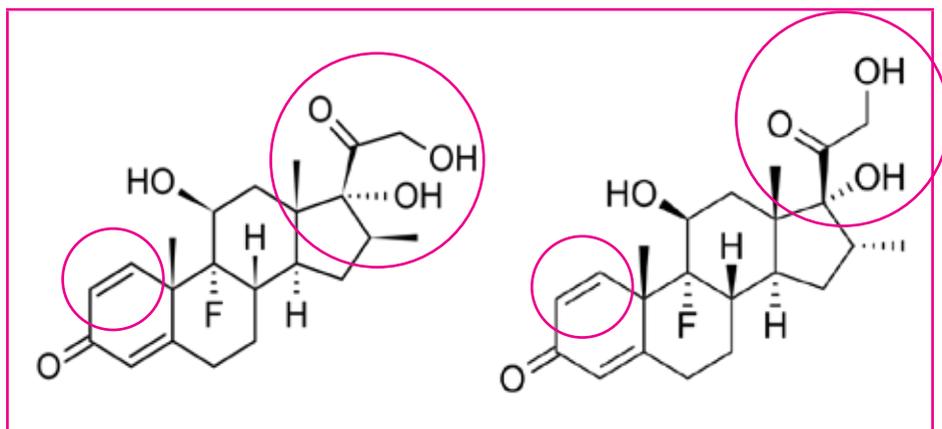
La sostituzione in posizione 6 α sull'anello B fa sì che il 6 α -metilprednisolone possieda un'attività glucocorticoidale leggermente maggiore rispetto al prednisolone.

Figura 2. Struttura di prednisone e prednisolone



I derivati 9 α -fluoro sull'anello B che associano un doppio legame 1,2 sull'anello A ad altre sostituzioni in posizioni C16 dell'anello D, possiedono una marcata attività glucocorticoide perdendo l'attività mineralcorticoide (Figura 3). Appartengono a questo gruppo di derivati sintetici triamcinolone, il desametasone ed il betametasone.

Figura 3. Struttura del betametasone e del desametasone



I corticosteroidi sono raggruppati a seconda della loro potenza relativa nel produrre ritenzione di Na⁺, degli effetti sul metabolismo glucidico (cioè sulla deposizione epatica di glicogeno e sulla gluconeogenesi) e degli effetti antinfiammatori.

In generale, la potenza degli steroidi, giudicata in base alla capacità di mantenere in vita animali surrenectomizzati, è strettamente correlata alla loro proprietà di produrre ritenzione di Na^+ , mentre le potenze relative basate sugli effetti a carico del metabolismo glucidico sono strettamente parallele a quelle degli effetti antinfiammatori. Gli effetti sulla ritenzione di Na^+ e quelli sui carboidrati/antinfiammatori non sono strettamente correlati e riflettono azioni selettive su specifici recettori.

Un'ulteriore classificazione viene fatta in relazione alla durata d'azione degli steroidi:

- breve (emivita biologica 8-12 ore);
- intermedia (emivita biologica di 12-35 ore);
- lunga (emivita biologica di 36-72 ore).

Nella Tabella 1 sono riportati i dati concernenti i rapporti tra i vari steroidi ai bassi dosaggi, di tipo fisiologico o para-fisiologico (cosiddetti effetti genomici).

Tabella 1. Confronto delle caratteristiche farmacologiche principali dei corticostetoidi

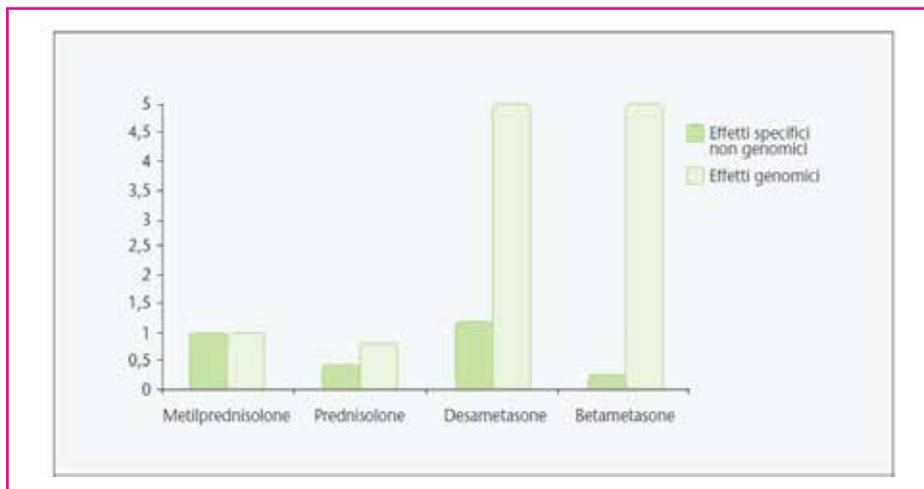
Corticosteroidi	Potenza antinfiammatoria*	Potenza sodio-ritentiva*	Emivita biologica (ore)	Dose equivalente (mg)	Potenza glucocorticoide*
Durata d'azione breve					
Idrocortisone	1	1	8-12	20	1
Cortisone	0,8	0,8	8-12	25	0,8
Durata d'azione intermedia					
Prednisolone	4	0,8	18-36	5	4
Prednisone	4	0,8	18-36	5	3,5-5
<i>Metiprednisolone</i>	5	0,5	18-36	4	5-7,5
Triamcinolone	5	0	18-36	4	5
Durata d'azione lunga					
Desametasone	25	0	36-54	0,75	25-80
Betametasone	25	0	36-54	0,75	25-80

*potenza relativa, usando l'idrocortisone come standard con valore 1.

Ben diversa appare invece la gerarchia se si considerano le potenze relative ai dosaggi più elevati, in grado di produrre effetti specifici non genomici.

È pertanto evidente, dalla diversa gerarchia generata dai dosaggi più elevati, che glucocorticoidi come desametasone e betametasone presentano una forte perdita relativa di efficacia nei confronti di metilprednisolone, in quanto dal rapporto di potenza 5:1 passano rispettivamente a 1,2:1 e addirittura a 0,23:1 (Figura 4).

Figura 4. Effetti genomici e non genomici di 4 corticosteroidi



Note d'uso

La scelta della molecola da utilizzare deve tener conto delle valutazioni sintetiche riassunte in Tabella 1.

In relazione all'**attività antinfiammatoria** i corticosteroidi si distinguono in:

- molecole con **maggiore attività antinfiammatoria** (desametasone/betametasone);
- molecole con **minore attività antinfiammatoria** (idrocortisone).

In relazione all'**attività mineralcorticoide**:

- molecole con **maggiore attività mineralcorticoide** (idrocortisone);
- molecole con **minore attività mineralcorticoide** (metilprednisolone);
- molecole con **attività mineralcorticoide nulla o trascurabile** (desametasone/betametasone).

In relazione alla **durata di azione**: questa può essere approssimata, per semplicità, all'analisi dell'**emivita biologica**, espressione della durata dell'effetto biologico complessivo. L'emivita biologica correla, in

linea generale, con l'**emivita plasmatica**, parametro farmacocinetico che indica il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica di un farmaco si riduca del 50%:

- molecole con **maggiore emivita** (desametasone/betametasone);
- molecole con **minore emivita** (idrocortisone).

Altri parametri farmacocinetici da considerare sono:

- il **volume di distribuzione**, che correla positivamente con l'emivita plasmatica e biologica del farmaco per cui, **più è alto il volume di distribuzione, più è prolungata l'esposizione al farmaco (emivita e durata del trattamento), maggiore sarà la capacità di raggiungere la circolazione ipotalamica e ipofisaria**. In questo modo può essere esercitata un'attività di feedback negativo sul sistema HPA tramite la soppressione ipotalamica di produzione di CRH e il conseguente ridotto rilascio di ACTH da parte dell'ipofisi (Tabella 2);
- il **picco di concentrazione plasmatica**, espressione, con una discreta approssimazione, della **rapidità d'azione del farmaco**. Essa è molto simile per tutti i tipi di glucocorticoidi somministrati per os ed è di **circa 2 ore**. È quindi importante sottolineare come da questo deriva che la somministrazione orale, pur semplice, sicura, economica e con una buona compliance, **non è adatta a situazioni di emergenza** (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche farmacocinetiche di alcuni corticosteroidi

Molecole	Emivita biologica (ore)	Volume distribuzione (uomo 70 kg)	Picco concentrazione plasmatica
Cortisolo/idrocortisone	8/12 h	34 L	1 h
Deflazacort	<12 h	30 - 35 L	1 h
Prednisolone	13/36 h	49 L	1 h
Prednisone	13/36 h	49 L	2 h
Metilprednisolone	13/36 h	70 L	1,1 - 2,2 h
Triamcinolone	13/36 h	99 L	1 - 2 h
Betametasone	36/72 h	75 - 90 L	1h
Desametasone	36/72 h	140 L	1 - 2 h

Altre variazioni dipendono dalla **via di somministrazione**:

- **la somministrazione sottocutanea** ha una rapidità di assorbimento maggiore rispetto alla via orale;
- **la somministrazione intramuscolo** ha una rapidità di assorbimento maggiore rispetto alle vie orale e sottocutanea;
- **la somministrazione endovena**, soprattutto se mediante bolo, ha un effetto immediato, nell'ordine di secondi/minuti, modulabile per le infusioni continue.

Tabella 3. Equivalenza delle dosi dei singoli corticosteroidi.

Molecola	Dose equivalente
Betametasone	1,2 mg
Desametasone	1,5 mg
Metilprednisolone	8 mg
Triamcinolone	8 mg
Prednisone	10 mg
Prednisolone	10 mg
Idrocortisone	40 mg
Cortisone	50 mg

Valutazioni sintetiche sulle singole molecole

Prednisone

Il prednisone è uno dei corticosteroidi sistemici più utilizzati. La sua attività glucocorticoide medio/alta, l'emivita intermedia e la sua discreta attività mineralcorticoide lo rendono **uno dei farmaci più versatili e con gli effetti avversi più gestibili di questa classe**, permettendo somministrazioni giornaliere (anche ripetute). Circa l'80% del prednisone viene convertito a prednisolone, che ne rappresenta il metabolita attivo, grazie al metabolismo di primo passaggio epatico.

Prednisolone

Il prednisolone è del tutto simile al prednisone con la differenza che, non essendo sottoposto a effetto di primo passaggio, ha una rapi-

dità d'azione leggermente superiore e potrebbe essere usato efficacemente in soggetti affetti da patologie epatiche che quindi non riuscirebbero a convertire il prednisone in prednisolone.

Metilprednisolone

Il metilprednisolone, nonostante sia molto simile a prednisone e prednisolone (durata d'azione analoga), ha attività antinfiammatoria leggermente superiore e minori effetti mineralcorticoidi. Potrebbe quindi essere preferito quando si vuole minimizzare la ritenzione idrica, pur mantenendo i vantaggi farmacocinetici del prednisone.

Desametasone/Betametasone

Il desametasone ha attività mineralcorticoidi quasi irrilevante, così come il betametasone, ma è molto più potente rispetto agli altri farmaci steroidei e ha durata d'azione decisamente più lunga rispetto a prednisone e prednisolone. D'altra parte, poiché l'aumento della potenza antinfiammatoria si accompagna a un **aumento della tossicità, l'indice terapeutico** di desametasone e betametasone **non è migliore di quello, per esempio del prednisolone**. Vista la loro elevata attività antinfiammatoria, sono più soggetti a eventi avversi, in particolare se il trattamento è protratto per lungo tempo. Per questi motivi **andrebbero utilizzati solo per brevi periodi e in condizioni acute/severe**.

Cortisolo/Idrocortisone

Cortisolo e idrocortisone hanno bassa potenza glucocorticoidi. Vista però la loro importante azione mineralcorticoidi, breve emivita e rapidità di azione **possono essere usati per pazienti con insufficienza surrenalica o in particolari situazioni di emergenza**.

CAPITOLO 3

TOSSICITÀ DEI CORTICOSTEROIDI

Dall'utilizzo terapeutico dei corticosteroidi derivano due categorie di effetti tossici:

- quelli dovuti alla sospensione della terapia steroidea;
- quelli correlati al continuo utilizzo a dosi sovrafisiologiche.

Gli effetti collaterali di entrambe queste categorie sono potenzialmente fatali e, pertanto, in ogni paziente è necessaria un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

Inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

La maggior parte degli effetti collaterali dei corticosteroidi dipende dall'inibizione dell'asse HPA. Essa varia in relazione a vari fattori.

Tipo di corticosteroide impiegato

Come già esposto, i vari composti differiscono per caratteristiche biologiche e d'impiego; la potenza e l'emivita biologica del singolo farmaco si correlano con la capacità di indurre una soppressione dell'HPA. Tanto più lunga è l'emivita biologica tanto più protratta sarà la soppressione dell'ACTH dopo una singola dose (Tabella 1).

L'impiego di dosi multiple (come avviene nella stragrande maggioranza delle terapie) a un intervallo tra le dosi più breve del tempo necessario per il recupero della piena efficienza da parte dell'HPA, comporta un maggior rischio di soppressione dell'asse stesso.

Nella pratica, la minore capacità soppressiva e la più breve emivita dei corticosteroidi naturali (idrocortisone e cortisone acetato) non possono essere sfruttate poiché si tende a dare la preferenza agli analoghi sintetici (prednisone e altri), anche se dotati di una potenza maggiore e di un'emivita più lunga in virtù della loro migliore tollerabilità come



antinfiammatori (causano minori effetti sodioritentivi). Per consentire che tra una somministrazione e l'altra vi possa essere un periodo di tempo sufficiente per il ripristino funzionale dell'HPA si è pensato di allungare gli intervalli tra le dosi di composti a emivita intermedia. Queste considerazioni sono alla base del suggerimento di utilizzare, ove possibile, a giorni alterni, i composti a potenza ed emivita biologica intermedie (prednisone e analoghi).

Purtroppo, però, non tutte le patologie che richiedono un corticosteroide possono essere trattate con uno schema a giorni alterni, in quanto il processo infiammatorio si riacutizza nel giorno di vacanza terapeutica (ad esempio artrite reumatoide o colite ulcerativa). Inoltre, la somministrazione a giorni alterni può avere un minore effetto soppressivo sull'HPA solo se viene utilizzata sin dall'inizio, o comunque prima che si verifichi l'inibizione dell'HPA. Nel caso in cui la soppressione sia già avvenuta, il passaggio allo schema a giorni alterni non è in grado di garantire reali vantaggi.

Orario di somministrazione

La produzione di cortisolo endogeno raggiunge il massimo al mattino presto, per declinare progressivamente sino a sera: la somministrazione serale di un corticosteroide sopprimerebbe perciò il normale ciclo circadiano dell'ACTH.

Per questo motivo, laddove possibile, **l'assunzione va fatta in dose unica al mattino**. Lo schema di trattamento in dose unica non è però praticabile con i composti ad emivita breve (idrocortisone, cortisone) che andranno assunti in due somministrazioni distinte: 2/3 della dose alla mattina e 1/3 nel pomeriggio (ore 17), per mimare la normale secrezione surrenalica.

Via di somministrazione

Sia la somministrazione orale sia quella parenterale sono in grado di sopprimere la funzione dell'HPA. Con l'uso topico, invece, tale rischio è assai meno frequente, perlomeno con le modalità di utilizzo più comuni. L'impiego dei corticosteroidi per via inalatoria, intraarticolare e cutanea viene generalmente considerato a "basso rischio" e risulta di prima scelta in molte affezioni (ad esempio nell'asma, nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e in alcune artriti).

Durata del trattamento e dose cumulativa

La durata del trattamento e la dose cumulativa vengono ritenuti due dei fattori di rischio più affidabili per predire l'inibizione della funzione dell'HPA; perciò, anche se i dati epidemiologici disponibili sono scarsi e non conclusivi, nella maggioranza dei pazienti questi due criteri sono probabilmente affidabili. Dal punto di vista pratico va considerato "a rischio" un trattamento con dosi di prednisone superiori ai 5 mg/die (o dosi equivalenti di analoghi) sufficientemente protratte nel tempo, tenendo conto che i tempi di recupero dell'HPA alla sospensione del trattamento possono variare da individuo a individuo e richiedere da settimane a mesi.

Tabella 1. Potenza soppressiva sull'asse HPA di alcuni corticosteroidi

FARMACO	POTENZA SOPPRESSIVA SULL'ASSE HPA
Idrocortisone	+ - -
Cortisone acetato	+ - -
Prednisone	+ + -
Prednisolone	+ + -
Metilprednisolone	+ + -
Triamcinolone	+ + -
Desametasone	+ + +
Betametasone	+ + +

Accanto alle conseguenze della soppressione dell'asse HPA vi sono numerose altre complicanze che derivano dalla terapia prolungata con corticosteroidi. Tra queste vi sono:

- anomalie dei liquidi e degli elettroliti: in particolare si possono verificare alcalosi ipokaliemica, edema e ipertensione;
- alterazioni metaboliche, quali iperglicemia con glicosuria;
- aumento della suscettibilità alle infezioni e del rischio di attivazione di una tubercolosi latente;
- possibile rischio di ulcera peptica;
- miopatia, caratterizzata da debolezza a carico dei muscoli prossimali degli arti;
- modificazioni comportamentali: nervosismo, insonnia, modificazioni della sfera emotiva e psichica e psicosi conclamata;
- cataratta sub capsulare posteriore, correlata sia al dosaggio, sia alla durata del trattamento;
- osteoporosi: si può verificare in pazienti di tutte le età ed è correlata al dosaggio e alla durata della terapia. I glucocorticoidi colpiscono prevalentemente l'osso trasecolare e l'area corticale dei corpi vertebrali; le coste e le vertebre sono i principali siti in cui si verificano le fratture. Nella prevenzione di tale complicanza si utilizzano vantaggiosamente i bifosfonati;
- osteonecrosi o necrosi avascolare o asettica: interessa frequentemente la testa del femore, ma può riguardare anche la testa omerale o il tratto distale del femore. Dolore e rigidità articolare sono, di solito, i sintomi più precoci;
- ritardo di crescita nei bambini: può derivare anche dalla somministrazione di dosi relativamente basse di glucocorticoidi, benché il meccanismo preciso con cui questo effetto si determini non sia perfettamente conosciuto.

Come ridurre il rischio di soppressione dell'HPA

Nel singolo paziente risulta difficile prevedere con certezza, con la sola anamnesi farmacologica, l'esistenza o meno di una soppressione dell'HPA; ciononostante, vi sono alcune strategie di comportamento che possono ridurre questo rischio:

1. utilizzare i corticosteroidi per via sistemica solo in presenza di indicazioni ben documentate. Spesso, infatti, il ricorso ai corticosteroidi risulta ingiustificato o il loro impiego per via sistemica potrebbe essere sostituito da quello per via topica (ad esempio nell'asma e nelle malattie infiammatorie croniche intestinali);

2. dare la preferenza a uno degli analoghi a media durata d'azione (prednisone e analoghi);
3. utilizzare la dose minima efficace per la durata più breve possibile, somministrando il farmaco in un'unica dose al mattino o, ove possibile, a giorni alterni;
4. sospendere il trattamento seguendo alcune norme di prudenza.

Come procedere alla sospensione di un trattamento corticosteroideo

Anche in questo caso non esistono dati sicuri, derivanti da studi *ad hoc*, ma solo opinioni di esperti e una prassi terapeutica consolidata dalla tradizione.

Il principio generale da seguire è che, più lunga è la durata della terapia, più graduale deve essere la sospensione. Ne deriva che una settimana di terapia con prednisolone o 3 giorni di betametasone, come frequentemente accade, consentono una rapida sospensione, senza necessità di scalare.

Allorquando il trattamento corticosteroideo è più prolungato, nel momento in cui si ritiene che la malattia per la quale il paziente assume il farmaco a dosi sovralfiologiche sia sotto controllo, si procede alla progressiva riduzione delle dosi, prestando particolare attenzione alla possibile riacutizzazione della malattia stessa e alla comparsa di un'insufficienza corticosurrenalica secondaria o di una sindrome da sospensione all'interruzione del trattamento. Ciò in genere si ottiene riducendo la dose di prednisone (o equivalenti) di 2,5-5 mg ogni 7-15 giorni. Se si verifica una riacutizzazione dei sintomi della malattia di base si deve ripristinare il dosaggio minimo efficace e ridurre la dose con maggiore gradualità. La velocità di riduzione della posologia, di fatto, è subordinata alla possibilità di mantenere sotto controllo la malattia di base man mano che si procede alla riduzione dello steroide. La riduzione del dosaggio può essere fatta in modo più rapido se il paziente è già in trattamento con uno schema a giorni alterni.

La scelta, suggerita da alcuni, di passare da un dosaggio giornaliero a un dosaggio a giorni alterni, al fine di ridurre la durata dell'inibizione dell'HPA, non trova consensi unanimi.

Ove possibile, lo schema a giorni alterni dovrebbe essere utilizzato

ab initio per risparmiare la funzionalità dell'HPA. Una volta raggiunto il dosaggio di 5 mg/die di prednisone (o analoghi) corrispondente al fabbisogno giornaliero, si possono seguire due vie: si continua a ridurre la dose di prednisone di 1 mg/mese sino alla sospensione definitiva, oppure, al posto del prednisone, si somministra una dose equipotente di cortisone acetato o di idrocortisone (15 mg al mattino e 5 mg il pomeriggio, utilizzando le fiale, opportunamente diluite, per via orale). In quest'ultimo caso si procede poi a una riduzione di 2,5 mg/settimana sino ad arrivare a una dose giornaliera di soli 10 mg di idrocortisone, dose che va mantenuta sino a completa normalizzazione dell'asse HPA (valutata tramite test all'ACTH o CRH) che può richiedere tempi variabili, tanto più lunghi quanto più protratta è stata la terapia utilizzata.

CAPITOLO 4

LA TERAPIA TOPICA IN DERMATOLOGIA: I CORTICOSTEROIDI TOPICI

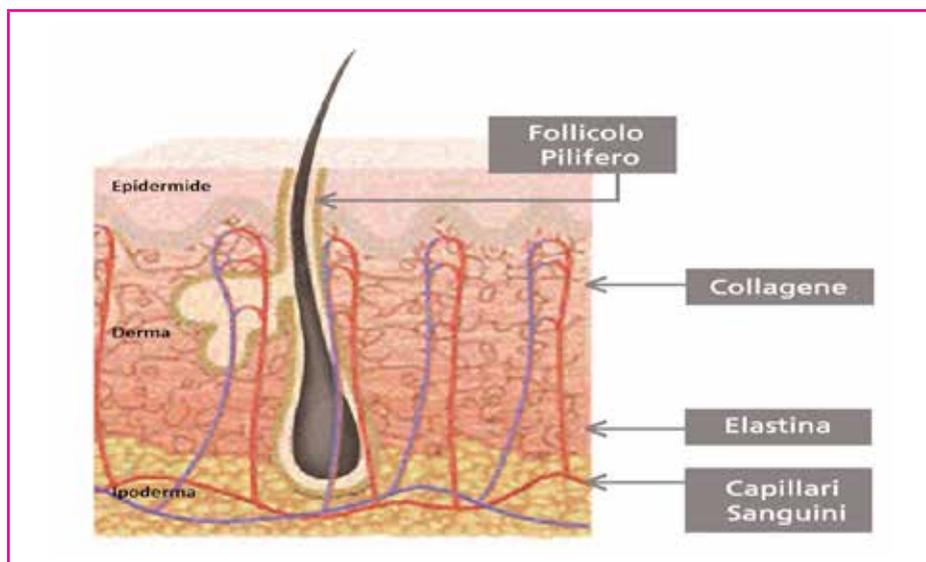
Struttura della cute

La cute umana è costituita da due strati di spessore variabile a seconda della zona corporea considerata: il primo strato, superiore, di derivazione ectodermica, è l'**epidermide**; lo strato inferiore è il **derma**, che prende origine dal foglietto mesodermico dell'embrione; tra essi è posta una struttura delicata e complessa, definita **membrana basale o giunzione dermo-epidermica**. Al di sotto del derma è situato un terzo strato, di derivazione mesodermica, l'**ipoderma** o semplicemente sottocute, che è costituito da adipociti e da tralci fibroconnettivali (Figura 1).

Nel bambino, e in particolare nel lattante, lo spessore della cute è minore rispetto all'adulto: è più sottile lo strato corneo e appare minore la coesione intercellulare tra le cellule basali e la membrana basale. Per questo motivo è ridotto l'effetto barriera che lo strato corneo oppone alla penetrazione di principi attivi e di questo va sempre tenuto conto. Il confine tra epidermide e derma è caratterizzato da interdigitazioni più o meno pronunciate: i prolungamenti verso il basso dell'epidermide vengono denominati **creste epidermiche**, mentre le digitazioni del derma che si proiettano verso l'alto vengono definite **papille dermiche**.



Figura 1. Struttura della cute



L'**epidermide** è, istologicamente, un epitelio pavimentoso pluristratificato cheratinizzante; classicamente è diviso in quattro strati che, partendo dal basso, sono chiamati:

1. **strato germinativo o basale**, costituito da una fila di cheratinociti disposti sulla membrana basale. In questo strato sono presenti anche i melanociti, la cui funzione principale è la sintesi della melanina, possibile grazie all'attività dell'enzima tirosinasi, una cuproproteina di cui i melanociti sono ricchi. Alla melanina è demandata in gran parte la difesa dai raggi UV del sole;
2. **strato spinoso**, composto da elementi cellulari in progressiva maturazione cheratopoietica legati tra di loro dai desmosomi, giunzio-

ni dinamiche sottoposte a un continuo processo di distruzione e di riformazione;

3. **strato granuloso**, costituito da 2-3 strati di cellule, piuttosto distanziate tra di loro, appiattite e quasi prive di ponti desmosomiali. Negli strati 2 e 3 sono presenti le cellule di Langerhans, ovverossia cellule immunocompetenti specializzate, appartenenti alla linea monocitico-macrofagica, fornite di recettori di membrana per la componente C3b del complemento e per il frammento Fc delle immunoglobuline. Le cellule di Langerhans sono dotate di grande mobilità e sono in grado di presentare sostanze antigeniche ai linfociti B e di stimolarne la risposta, nonché di controllare la loro localizzazione epidermica nell'ambito dell'attività del cosiddetto SALT (*Skin Associated Lymphoid Tissue*);
4. **strato corneo**, in cui le cellule sono non vitali e anucleate. Nei preparati istologici lo strato corneo si presenta come una serie di sottili squame adese l'una all'altra a formare una sorta di cesto da pallacanestro; si tratta di un effetto arte fattuale dovuto, da un lato, all'adesione delle membrane cellulari tra di loro e dall'altro al dissolvimento del citoplasma. Esso è costituito da 15-20 filiere di cellule che formano una vera e propria barriera limitante in grado di proteggere l'organismo da molti stimoli e attacchi esterni.

A questi quattro strati si aggiunge, a livello palmo-plantare, un quinto strato cellulare, **lo strato lucido di Hoel**.

Dal punto di vista fisiologico, particolare importanza assume un ulteriore strato, di natura non cellulare, posto al di sopra del corneo: **il film idrolipidico di superficie**, composto da numerose sostanze chimiche più o meno complesse, che ricopre come una sottilissima pellicola, tutta la superficie corporea.

Al di sotto dell'epidermide è presente il **derma o coriòn**, dal latino corium, cuoio, molto più spesso rispetto all'epidermide, con le caratteristiche istologiche di un mesenchima di media densità, nella cui composizione rientrano tre principali elementi:

1. la sostanza fondamentale composta da acqua, sali, glicoproteine, mucopolisaccaridi acidi quali l'acido ialuronico e il condroitinsolfato;

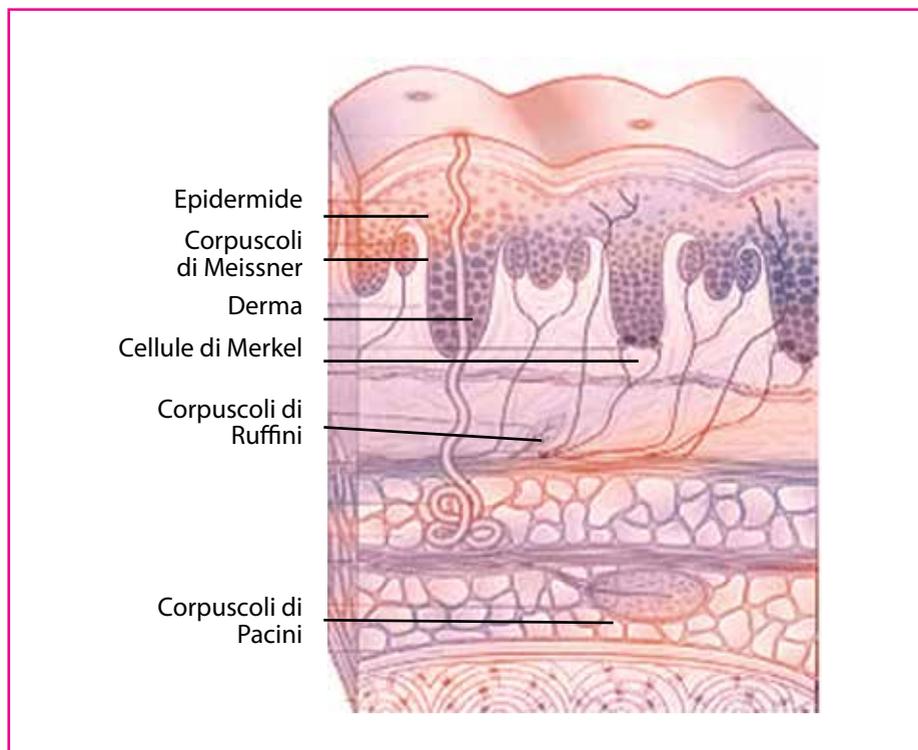
2. fibre, collagene ed elastiche;
3. cellule: mastociti, cellule endoteliali, periciti, melanociti, linfociti, soprattutto fibrociti o fibroblasti che sintetizzano gran parte delle componenti del mesenchima in cui sono immerse le cellule, i vasi e le altre strutture.

Per consuetudine il derma viene suddiviso in due zone:

1. il **derma papillare** che comprende il connettivo entro le papille dermiche e una sottile striscia immediatamente sub papillare. È costituito da fibre collagene delicate, discretamente estensibili, prevalentemente di tipo III, dalla sostanza fondamentale e da sottili fibre elastiche;
2. il **derma reticolare** che costituisce la maggior parte del derma stesso, composto da voluminose fibre collagene di tipo I, resistenti alla trazione, disposte parallelamente all'epidermide. Nel derma reticolare le fibre elastiche si fanno sempre più spesse e diventano più voluminose le formazioni vascolari, mentre meno abbondante è la sostanza fondamentale.

Nel derma sono presenti, organizzati in strutture plessiformi, numerosi vasi arteriosi e venosi di calibro diverso e abbondanti terminazioni linfatiche. Inoltre, in questo strato della cute sono localizzate numerose terminazioni muscolari (i muscoli erettori del pelo) e nervose responsabili della gran parte della nostra vita di relazione, delle conoscenze e dell'esperienza del mondo esterno, alcune delle quali sono organizzate a costituire strutture complicate, ben visibili alla microscopia elettronica, quali i **corpuscoli di Meissner** e i **corpuscoli di Pacini** (Figura 2).

Figura 2. Struttura del derma



Il compito fondamentale della cute è la protezione dell'organismo da stimoli meccanici e chimici, ma essa svolge anche la funzione di barriera volta a impedire la perdita di liquidi e soluti oltre alla termoregolazione. Accanto a queste vanno considerate altre funzioni, quali quella secretoria (sebacea, sudorale), endocrina e sensoriale. Mediante la melanogenesi si realizza la protezione nei confronti delle radiazioni ultraviolette, ma la cute ha un ruolo fondamentale anche nella sintesi della vitamina D_3 inattiva, convertita poi, mediante meccanismi enzimatici epatici e renali, nel metabolita attivo, il calcitriolo.

Infine, grazie soprattutto alle cellule di Langerhans, la cute svolge una funzione immunitaria essenziale nei confronti di antigeni esterni e microrganismi.

Terapia topica in ambito dermatologico

Numerosi farmaci sono concepiti per svolgere la loro azione terapeutica localmente, ovvero direttamente nel sito di somministrazione e, in ambito dermatologico, i trattamenti topici sono largamente utilizzati per curare direttamente le patologie cutanee. Tuttavia, un farmaco somministrato per via cutanea può sia restare *in situ* manifestando esclusivamente effetti topici sia passare nella circolazione sistemica, mediante il microcircolo cutaneo. A livello epidermico il farmaco può anche essere metabolizzato dai sistemi enzimatici inter e intracellulari.

Un impiego efficace e sicuro degli agenti topici richiede, pertanto, la conoscenza delle variabili fisiche e fisiologiche coinvolte nei meccanismi di interazione tra cute e farmaco, che ne influenzano l'assorbimento.

L'assorbimento percutaneo si verifica quando una sostanza applicata per via topica diffonde attraverso il circolo ematico. Non tutte le sostanze applicate topicamente sono assorbite, ma possono arrestarsi sulla superficie cutanea o penetrare la cute solo in parte.

Una formidabile barriera all'assorbimento cutaneo è rappresentata dallo strato corneo dove i cheratinociti, non vitali e poveri di acqua, formano uno strato non facilmente attraversabile da sostanze endogene. Il processo di assorbimento percutaneo può avvenire attraverso varie fasi definibili come: adsorbimento, cessione, penetrazione, permeazione, diffusione e distribuzione. L'**adsorbimento** consiste nell'adesione del farmaco alla superficie cutanea mediante forze fisiche, mentre con la **cessione** si ha il rilascio del farmaco da parte del veicolo nello strato corneo.

La fase della **penetrazione** consiste nell'attraversamento dello strato corneo, seguita dalla **permeazione** degli strati vitali dell'epidermide. Con la **diffusione** della sostanza, attraverso la giunzione dermo-epidermica, si raggiunge il derma. La **distribuzione**, infine è il processo di trasferimento della sostanza al compartimento vascolare sistemico mediante i vasi sanguigni e linfatici della cute.

Bisogna ricordare, inoltre, che il passaggio di una sostanza attraverso la cute può avvenire anche attraverso gli annessi ghiandolari, l'apparato pilosebaceo e le ghiandole sudoripare o attraverso la via intercellulare e/o trans-cellulare (via trans-epidermica).

Va sottolineato come anche alcuni fattori correlati al paziente e alle sue specifiche caratteristiche, possono influenzare l'assorbimento. Ad esempio, nel bambino, si assiste a un'aumentata capacità d'assorbimento poiché lo strato corneo è molto più sottile e idratato rispetto all'adulto, mentre nell'anziano l'assorbimento è generalmente ridotto, sia per lo scarso turnover dello strato corneo sia per il maggiore spessore.

Anche la sede anatomica può influenzare il livello di assorbimento: infatti lo spessore dello strato corneo varia nelle diverse aree del corpo ed è massimo a livello palmo-plantare, medio in tutto il corpo e minimo a livello scrotale.

L'integrità della cute costituisce un altro determinante fattore che influenza l'assorbimento, a causa delle variazioni dell'effetto barriera alla penetrazione. In caso di lesioni cutanee una sostanza può rapidamente diffondere nello strato corneo e, una volta nel derma, raggiungere la circolazione sistemica. I processi patologici possono compromettere la barriera cutanea alterando sia la composizione di proteine e lipidi (ad esempio ittiosi, dermatite atopica e dermatite da contatto) sia il processo di proliferazione dei corneociti (ad esempio psoriasi). Anche lo stato d'idratazione della cute riveste molta importanza poiché una maggiore idratazione cutanea corrisponde a un aumento della diffusione.

Il tipo di preparazione (crema, unguento, gel, ecc.) infine, e gli eccipienti (acqua, paraffina, glicole propilenico, ecc.) possono influenzare la penetrazione del principio attivo e il suo assorbimento. Il veicolo quindi può avere influenza sulle caratteristiche dello strato corneo, come la sua idratazione, e sul coefficiente di ripartizione/diffusione della sostanza, potenziandone l'assorbimento percutaneo.

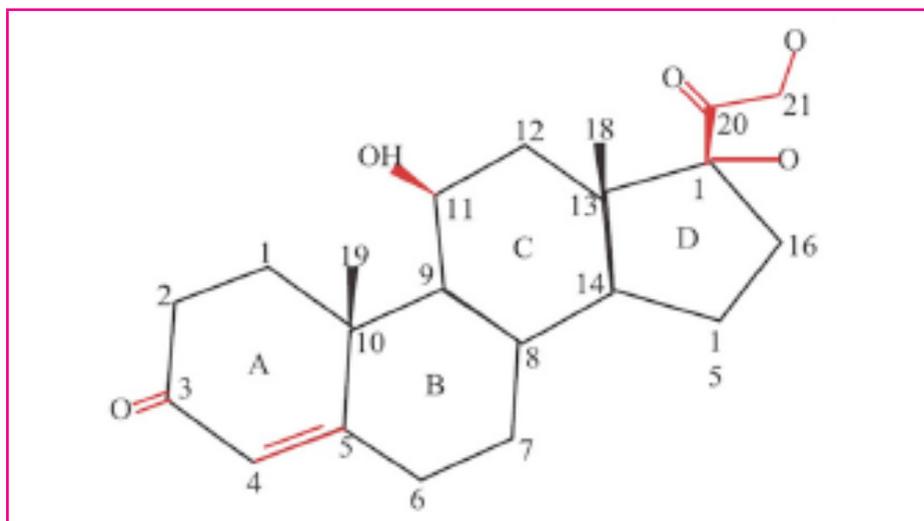
Corticosteroidi topici

Come è noto, i corticosteroidi topici (CST) rappresentano, da più di 50 anni, la pietra miliare nella terapia dermatologica.

I CST vennero riconosciuti come farmaci efficaci nel trattamento delle malattie cutanee subito dopo la sintesi dell'idrocortisone nel 1951 e, con il successivo sviluppo di veicoli appropriati, divennero rapidamente i capisaldi della terapia di numerose malattie cutanee infiammatorie.

L'idrocortisone è un glucocorticoide naturale derivato dalla corteccia surrenale. La sua struttura di base è presente nella formulazione della maggior parte delle molecole di corticosteroidi topici (Figura 3). L'idrocortisone è costituito da 21 atomi di carbonio che formano il nucleo ciclopentanoperidrossifenantrenico e da una catena laterale 17, 21-di-idrossi (OH)-20-chetonica (O). Questa catena laterale è cruciale per l'effetto glucocorticoide. I quattro anelli nella struttura sono designati da A a D. Il gruppo idrossile (OH) a C11, il doppio legame in posizione 4, 5 e il gruppo chetone in posizione 3 dell'anello A sono essenziali per l'attività glucocorticoide.

Figura 3. Struttura dell'idrocortisone



La fluorurazione di questa molecola in posizione 9 α sull'anello B ne aumenta la potenza, mentre l'aggiunta di un gruppo di acetonide accentua la penetrabilità e l'assorbimento. Agenti topici come triamcinolone e betametassone possiedono, inoltre, un doppio legame in posizione 1,2 sull'anello A con attività glucocorticoide rafforzata e diminuzione del tasso di metabolismo, mentre la potenza intrinseca può essere intensificata mediante esterificazione e alogenazione.

I corticosteroidi topici, quindi, possono essere classificati come non-esteri, monoesteri e diesteri sulla base dell'esterificazione e in composti

sia alogenati sia non alogenati per ogni classe.

L'esterificazione aumenta la lipofilia della molecola e ne migliora la penetrazione attraverso la cute, soprattutto se si tratta di un'esterificazione in acetato. L'alogenazione migliora, invece, l'attività mineralocorticoide e attribuisce al composto effetti antiproliferativi: questi possono essere utilizzati come terapia mirata in condizioni quali psoriasi ed eczema cronico lichenificato.

Valutazione della potenza

La determinazione dell'effetto vasoconstrictore nell'uomo è uno dei metodi più comunemente utilizzati per valutare la potenza dei CST. Si misura il grado di sbiancamento visibile dovuto a varie diluizioni di CST applicati sulla cute umana. Questo dato correla bene con l'efficacia clinica e quindi costituisce la base del sistema di classificazione attuale dei CST.

*Il bioassay Dumas e Scholtz sulla placca psoriasica è una modifica del metodo precedente e misura la potenza antinfiammatoria dei CST. Ulteriori tecniche sono: la valutazione dell'involuzione del timo nel ratto, la valutazione dell'effetto antigranuloma, l'analisi dei fibroblasti, l'istamina *pin-prick bioassay*.*

Per convenzione gli steroidi topici, in base alla loro efficacia terapeutica intrinseca, vengono distinti in differenti classi di potenza a seconda delle due classificazioni esistenti.

In una classificazione i CST sono suddivisi in 7 differenti gruppi (dalla classe I, molto bassa, alla classe VII, molto alta; si veda alla scheda sulla psoriasi). In un'altra classificazione sono invece suddivisi in 4 diversi gruppi, dove il gruppo I ha potenza minore e il gruppo IV ha potenza maggiore (Tabella 1).

Tabella 1. Potenza dei CST

Poco potenti	Moderatamente potenti	Potenti	Molto potenti
<ul style="list-style-type: none"> • Idrocortisone • Idrocortisone acetato 	<ul style="list-style-type: none"> • Aclometasone dipropionato • Clobetasolo butirrato • Desametasone sodio fosfato • Desametasone valerato • Desonide • Fluocortinbutilestere • Idrocortisone butirrato 	<ul style="list-style-type: none"> • Beclometasone dipropionato • Betametasone benzoato, dipropionato e valerato • Budesonide • Desossimetazone • Diflucortolone valerato • Diflucortolone valerinato • Fluocinolone acetoneide • Fluocinonide • Fluocortolone • Fluocortolone caproato • Fluticasone propionato • Metilprednisolone aceponato • Mometasone furoato • Prednicarbonato 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcinonide • Clobetasolo propionato
Gruppo I	Gruppo II	Gruppo III	Gruppo IV

Corticosteroidi topici con migliorato rapporto rischio-beneficio

Modificazioni chimiche della molecola glucocorticoide convenzionale sono in grado di migliorare il rapporto rischio/beneficio di questi farmaci. Ad esempio, l'inserimento di un atomo di alogeno in posizione C21, se da un lato migliora la stabilità delle molecole dei CST, dall'altro ne accentua gli effetti indesiderati mineralcorticoidi. Per tale motivo, la maggior parte dei glucocorticoidi con miglioramento del rapporto rischi/benefici sono doppi esteri non alogenati. Questi includono composti come **prednicarbato, metilprednisolone aceponato, mometasone furoato e idrocortisone aceponato**. Il **Prednicarbato** è una molecola estere doppia non alogenata con bassa atrofogenicità, derivata dal prednisolone. Esso inibisce l'interleuchina-1 α nei cheratinociti provocando un effetto antinfiammatorio, ma non influisce sui fibroblasti, il che ne abbassa il potenziale atrofo-

genico. Può essere usato nei bambini, negli anziani e per uso intermittente a lungo termine. Il **fluticasone propionato** è un potente corticosteroide topico con buona attività antinfiammatoria e basso potenziale di atrofia e soppressione dell'asse ipofisi-surrene. Reazioni di ipersensibilità e cross sensibilità a questo composto sono molto rare. Il **mometasone furoato** è uno steroide sintetico con un potente effetto antinfiammatorio (equivalente a quello del betametasone), ma con solo la metà del potenziale di indurre soppressione dell'HPA. Ha, inoltre, il vantaggio aggiuntivo di essere applicato una volta al giorno. Il **metilprednisolone aceponato** è una molecola più recente non alogenata con forte attività antinfiammatoria, atrofogenicità debole e nessun effetto significativo sul cortisolo plasmatico.

Veicoli dei CST

In commercio sono reperibili diverse formulazioni di corticosteroidi topici come unguenti, creme, gel, lozioni, soluzioni, shampoo e schiume.

Veicolo e formulazione dei corticosteroidi topici svolgono un ruolo molto importante nel determinare la potenza dei corticosteroidi topici. A parità di molecola, ad esempio, i corticosteroidi in unguento hanno una potenza superiore degli stessi prodotti formulati come creme.

I veicoli consistono di tre ingredienti di base: polveri, oli e liquidi (ad esempio, acqua).

Le polveri assorbono l'umidità, diminuiscono l'attrito e contribuiscono a coprire vaste aree con facilità.

Gli oli agiscono come emollienti e, per le loro proprietà occlusive, spesso aumentano la penetrazione del farmaco.

I liquidi presenti nei veicoli evaporano, fornendo raffreddamento, calmando l'irritazione ed aiutando le lesioni essudative ad asciugarsi. Queste tre combinazioni di ingredienti in proporzione variabili costituiscono i veicoli più comunemente utilizzati in dermatologia.

I veicoli da poter scegliere sono rappresentati da:

- **unguenti**, costituiti prevalentemente da acqua in sospensione nell'olio. Questo tipo di veicolo è un ottimo lubrificante, facilita la

ritenzione di calore, riduce la perdita di acqua transepidermica, determina un maggiore assorbimento del farmaco ed è semioclusivo. Generalmente gli unguenti sono i veicoli più potenti, a causa, appunto, del loro effetto semi-occlusivo, ma non sempre sono accettati dal paziente poiché sono grassi e non sono utili in aree pelose. Devono essere applicati due o tre volte al giorno;

- **creme**, emulsioni semisolide di olio in 20-50% di acqua. Sono ben accettate dai pazienti, ma meno potenti rispetto agli unguenti;
- **lozioni**, costituite da polvere-in-acqua. Si deve dunque agitare il contenitore prima di ogni applicazione per ricevere la concentrazione terapeutica (e quindi l'effetto) desiderata. Inoltre, poiché evaporano, le lozioni forniscono un effetto di raffreddamento e di essiccaimento, che le rende utili per il trattamento di dermatosi umide e/o per il prurito. Rappresentano le terapie topiche meno potenti ma utili nelle aree pilifere e nelle situazioni in cui devono essere trattate vaste superfici;
- **soluzioni**, contengono acqua o liquidi non acquosi come alcool o glicole propilenico, inducono raffreddamento e aiutano ad asciugare lesioni essudative per evaporazione. Per vasocostrizione portano a un ridotto flusso ematico locale con riduzione dell'edema;
- **gel**, emulsioni olio-in-acqua con alcool nella base che si asciugano in una sottile pellicola non grassa che non macchia. Sono emulsioni semisolide, trasparenti e incolori, che si liquefanno a contatto con la pelle. Le formulazioni in gel combinano i migliori vantaggi terapeutici degli unguenti con i migliori vantaggi cosmetici delle creme. Rappresentano un metodo efficiente per la distribuzione di farmaci nelle le zone pilifere e per il trattamento dell'acne;
- **schiume**, insiemti pressurizzati di bolle gassose in una matrice di film liquido. Le preparazioni in schiuma diffondono facilmente e sono più facili da applicare rispetto ad altre preparazioni, in particolare per la pelle infiammata e per le dermatosi del cuoio capelluto. Spesso sono cosmeticamente più accettabili, il che favorisce la compliance dei pazienti. A differenza di altri veicoli, le schiume dipendono dal sistema di erogazione del veicolo per la liberazione del farmaco, per cui tendono ad essere più costose di altri veicoli (Tabella 2).

Tabella 2. Scelta del veicolo per specifiche aree corporee

Veicolo	Aree non pelose; lesioni spesse, ipercheratosiche	Aree pelose	Palmi, piante	Aree infette	Tra le pieghe cutanee; lesioni umide, macerate
Unguento	+++		+++		
Crema	++	+	++	+	++
Lozione		++		++	++
Soluzione		+++		+++	++
Gel		++		+	+
Schiuma	++	+++	++	++	++

+ impiegati raramente; ++ veicolo adeguato; +++ veicolo di elezione. Modificato da: Goldstein BG, Goldstein AO. *Practical Dermatology 2nd ed. Mosby Year book, Inc, St. Louis MO 1997.*

Indicazioni

Esistono dermatosi molto suscettibili agli effetti terapeutici dei CST e altre meno o molto meno responsive (Tabella 3).

Tabella 3. Classificazione delle dermatosi sulla base della risposta agli steroidi

Dermatosi altamente sensibili ai CS (remissione con CS di bassa-media potenza)	Dermatosi meno responsive ai CS (CS ad a potenza elevata a maggiori concentrazioni)	Dermatosi scarsamente responsive (possono necessitare di CS superpotenti o intralesionali)
Dermatite atopica, dermatite seborroica, lichen simplex cronico, prurito anale, fase tardiva delle dermatiti allergiche e irritative da contatto, dermatite nummulare eczematosa, dermatite da immobilità, psoriasi	Lupus eritematoso discoide, psoriasi di palmi e piante, necrobiosi lipoidica diabetica, sarcoidosi, lichen striato, pemfigo, pemfigo familiare benigno, vitiligine, granuloma annulare	Cheloidi cicatrici ipertrofiche, alopecia areata, cisti dell'acne, prurigo nodularis, condrodermatite nodulare dell'elice

Modificato da: Lagos BR, Malbach HI. *Topical corticosteroids: unapproved uses, dosages or indications. Clin Dermatol 2002;20:490-2*

Nelle dermatosi altamente sensibili agli steroidi l'uso di prodotti a bassa e media potenza è sufficiente ad indurre remissione. Nelle patologie meno responsive possono essere usati i corticosteroidi a più alta potenza con o senza occlusione per raggiungere un'ottimale risposta clinica. Nelle patologie poco responsive l'uso di corticosteroidi superpotenti o intralesionali è spesso richiesto.

I corticosteroidi topici costituiscono la terapia di prima linea in malattie quali l'eczema e spesso non possono essere sostituiti da altri composti.

CAPITOLO 5

CORTICOSTEROIDI TOPICI IN MEDICINA DERMATOLOGICA.

DALLA FARMACOCINETICA ALLE NOTE D'USO DELLE SINGOLE MOLECOLE

Glucocorticoidi topici in medicina dermatologica

Come già ricordato nel capitolo precedente, numerosi glucocorticoidi sono stati sintetizzati attraverso modificazioni chimiche della molecola di cortisolo con lo scopo di aumentare l'attività antinfiammatoria.

Per un buon numero di glucocorticoidi sintetici queste modifiche hanno comportato derivati con maggiore potenza e durata d'azione. Una vasta gamma di preparazioni di steroidi è quindi disponibile per uso topico.

Farmacocinetica. Tutti i corticosteroidi sono efficaci per via topica. Piccole modifiche nella struttura chimica possono alterare notevolmente il tasso di assorbimento, tempo di insorgenza di effetti e durata d'azione.

Assorbimento. I glucocorticoidi possono essere assorbiti per via sistemica da siti di somministrazioni locali, come gli spazi sinoviali, il sacco congiuntivale, la cute e le vie respiratorie. Allorquando la somministrazione viene prolungata, o il sito di applicazione è coperto con una medicazione occlusiva, oppure quando grandi aree di pelle sono coinvolte, l'assorbimento può essere sufficiente a causare effetti sistemici, compresa la soppressione dell'asse HPA.

Trasporto, metabolismo, escrezione. Dopo l'assorbimento, $\geq 90\%$ del cortisolo nel plasma è reversibilmente legato alle proteine. Solo la frazione di corticosteroide che è libero è attivo e può entrare nelle cellule.



Tutti i corticosteroidi biologicamente attivi vengono estesamente metabolizzati nel fegato. Come regola generale, il metabolismo degli ormoni steroidei coinvolge aggiunte sequenziali di ossigeno o atomi di idrogeno, seguite da coniugazione per formare derivati idrosolubili. Gli esteri solfato e i glucuronidi risultanti sono idrosolubili e escreti nelle urine. L'escrezione biliare e fecale sono meno rilevanti nell'uomo.

Principali corticosteroidi topici utilizzati in dermatologia

Idrocortisone

L'idrocortisone è la forma sintetica del cortisolo prodotto a livello endogeno. L'esterificazione in C17 con acido butirrico conferisce alla molecola dell'idrocortisone 17-butirrato un aumento della lipofilia e quindi di affinità nei confronti dei tessuti cutanei con buone caratteristiche di penetrazione.

Con i test di valutazione dell'attività antiflogistica, l'idrocortisone 17-butirrato si è dimostrato più potente dell'idrocortisone. La sostanza attiva, applicata sulla cute, permane a lungo nello strato corneo, da dove diffonde lentamente negli strati più profondi dell'epidermide per raggiungere il derma (effetto riserva). L'emivita cutanea è di 20-25 ore su cute integra e di circa 10-15 ore quando la superficie cutanea è lesa.

L'idrocortisone 17-butirrato viene in parte convertito in 21-butirrato e rapidamente idrolizzato a opera delle esterasi plasmatiche ed epatiche. La quota assorbita dello steroide viene eliminata con le feci e con le urine.

Mometasone furoato

Corticosteroide topico sintetizzato di recente con elevata potenza antinfiammatoria topica e con ridotta attività di soppressione dell'asse HPA. Ha pertanto un indice terapeutico superiore a quello della maggior parte degli steroidi disponibili. Ha un ridotto assorbimento sistemico (studi con mometasone marcato dimostrano che solo lo 0,7% è assorbito dopo otto ore di applicazione su cute sana). Per le caratteristiche farmacocinetiche di permanenza nella cute è sufficiente una singola applicazione giornaliera per conseguire risultati terapeuticamente validi.

Beclometasone dipropionato

Applicato sulla cute, il beclometasone-17,21-dipropionato esplica la sua azione a livello locale e viene scarsamente assorbito. È possibile però che l'applicazione su zone cutanee estese o l'adozione di bendaggio occlusivo rendano l'assorbimento percutaneo non più così trascurabile e produca effetti sistemici. La principale sede dei processi metabolici del betametasono dipropionato è il fegato, dove viene inattivato. A livello epatico e renale viene coniugato con acido solforico o acido glicuronico e come tale escreto con le urine. Il **betametasono valerato** è un corticosteroide con caratteristiche simili.

Alclometasone dipropionato

Corticosteroide semisintetico non fluorurato caratterizzato da un'azione antinfiammatoria e vasocostrittrice di media intensità e da una buona tollerabilità locale e sistemica. L'alclometasone dipropionato, anche se scarsamente assorbito attraverso la cute, può avere un certo grado di assorbimento. Nel coniglio si è rinvenuto nel sangue l'11-13% della dose applicata sulla cute come crema o unguento.

Clobetasone butirato

Steroide ad attività antinfiammatoria a scarso assorbimento cutaneo. Nelle prove di assorbimento cutaneo non è stato riscontrato alcun effetto sistemico (involuzione del timo, funzionalità surrenalica intesa come cortisolo plasmatico) riconducibile a un possibile assorbimento dello steroide stesso.

Fluorocortin

Corticosteroide che si è dimostrato equiparabile all'idrocortisone acetato. Viene assorbito in piccola quantità (0,5-2,4%). La quota assorbita viene rapidamente idrolizzata. L'80% della sostanza in circolo viene eliminato entro 6 ore. La sua attività sistemica è praticamente trascurabile.

Diflucortolone valerato

Steroidi ad attività antinfiammatoria dotato di un discreto assorbimento sistemico. L'assorbimento percutaneo medio è di circa 1,2% nel caso di barriera cutanea intatta e di circa 2,4% in caso di rimozione della barriera stessa. In seguito all'assorbimento, il diflucortolone valerato è idrolizzato molto rapidamente a diflucortolone e al corrispondente acido grasso. Unitamente al diflucortolone, 11-cheto-diflucortolone e 2 altri metaboliti sono stati ritrovati nel plasma. Il diflucortolone è eliminato dal plasma con un'emivita di circa 4-5 ore, tutti i metaboliti con un'emivita di circa 9 ore, e sono escreti con l'urina e le feci in proporzione di 75:25.

Prednicarbato

Il prednisolone-17-etilcarbonato-21-propionato è un corticosteroide non alogenato ad attività antinfiammatoria. Il farmaco esplica attività antinfiammatoria in maniera dose-dipendente. Nel complesso gli studi di farmacologia su questo farmaco hanno dimostrato che allo 0,25% ha efficacia equivalente a quella betametasone 0,1% o il desossimetasone 0,25%. Il suo assorbimento sistemico appare basso e stimabile intorno allo 0,1%.

Fluticasone propionato

Glucocorticoide con elevata potenza antinfiammatoria topica, simile al mometasone. Il fluticasone propionato non ha effetti ormonali inattesi, né evidenti effetti rilevanti sul sistema nervoso centrale e periferico, sul sistema gastrointestinale, cardiovascolare o respiratorio. La biodisponibilità dopo somministrazione topica è molto bassa, sia a causa del limitato assorbimento attraverso la cute, sia per l'elevato metabolismo. La principale via metabolica è l'idrolisi in un

acido carbossilico, con attività glucocorticoide e antinfiammatoria molto debole. L'escrezione è prevalentemente fecale ed è praticamente completa entro 48 ore.

Desossimetasone

Glucocorticoide ad elevata attività. Il suo assorbimento sistemico è stimabile intorno al 5%. Applicato con medicazione occlusiva è assorbito in misura evidente già dopo 30 minuti; la penetrazione è più lenta con medicazione libera. La sua applicazione topica può ridurre i livelli di cortisolo plasmatico, tuttavia i livelli aumentano nuovamente alla fine del trattamento.

Fluocinolone

Corticosteroide ad attività antinfiammatoria dotato di un certo assorbimento sistemico. Raggiunto il circolo sistemico il fluocinolone viene ampiamente legato alle proteine plasmatiche (principalmente alla globulina e all'albumina). Il farmaco viene quindi metabolizzato principalmente nel fegato, ma anche nel rene, e quindi escreto nelle urine.

Metilprednisolone aceponato

Steroide topico che diventa disponibile a livello sistemico. Il quantitativo assorbito attraverso la cute sperimentalmente infiammata è risultato molto basso (0,24% della dose applicata). L'assorbimento percutaneo del metilprednisolone aceponato attraverso la cute pre danneggiata mediante stripping è risultato sensibilmente più elevato (15% della dose applicata).

Per la cute infiammata, dopo un completo trattamento corporeo con metilprednisolone aceponato emulsione per 2 volte al giorno, si potrebbe raggiungere una quantità assorbita di circa 2 µg al giorno per kg di peso corporeo.

Clobetasolo propionato

Corticosteroide con un'elevata attività topica, ma con un assorbimento plasmatico che deve essere considerato. Si sono verificati

picchi medi delle concentrazioni plasmatiche di circa 2,3 ng/ml e 4,6 ng/ml rispettivamente nei pazienti con psoriasi ed eczema, tre ore dopo una singola applicazione di 25 g di unguento a base di clobetasolo propionato allo 0,05%.

Alcinonide

Potente corticosteroide alogenato provvisto di notevoli effetti antinfiammatori. Quando utilizzato per lunghi periodi di tempo o quando applicato su vaste superfici cutanee, è stato riportato assorbimento cutaneo consistente.

CAPITOLO 6

USO DEGLI STEROIDI TOPICI IN MEDICINA DERMATOLOGICA

Considerazioni generali

Tutti gli steroidi topici cutanei possiedono un'attività antinfiammatoria difficilmente differenziabile tra le varie molecole. Infatti, anche se la potenza è diversa, le varie preparazioni vengono dosate con concentrazioni che compensano questa differenze. Ad esempio il clobetasolo propionato ha una potenza intrinseca maggiore del mometasone furoato: il primo viene impiegato prevalentemente in preparati allo 0,05%, mentre il secondo in preparati allo 0,1%.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione non è differente. I corticosteroidi agiscono tutti attraverso il legame al loro recettore intracellulare che determina effetti antinfiammatori volti a inibire le reazioni allergiche di fase ritardata che comprendono: diminuzione della densità delle mastcellule, diminuzione della chemiotassi e attivazione degli eosinofili, diminuzione della produzione di citochine da linfociti, monociti, mastcellule e eosinofili e inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico.

Assorbimento

L'assorbimento sistemico è un processo che differenzia molto i vari CST. Essi possono essere assorbiti a livello sistemico attraverso la cute integra. Il livello di assorbimento percutaneo dei CST è determinato da diversi fattori, compreso il veicolo e l'integrità della barriera cutanea. Occlusione, infiammazione e/o altri processi di malattie della cute possono anche aumentare l'assorbimento percutaneo.

Come già ricordato nei capitoli precedenti, numerosi fattori possono comunque favorire un maggiore assorbimento: la zona e l'estensione della cute da trattare, il tipo di lesione, la durata del trattamento, l'eventuale



bendaggio occlusivo. A tale proposito bisogna tener presente che certe zone cutanee come scroto, faccia, palpebre e capillizio li assorbono più facilmente di altre come la cute delle ginocchia, dei gomiti, del palmo della mano e della pianta dei piedi. Una volta assorbiti, la potenza e il metabolismo possono determinare più o meno eventi avversi: ad esempio steroidi come il mometasone o il fluticasone sono dotati di alta potenza, ma di scarso assorbimento sistemico e rapida inattivazione metabolica. Al contrario, steroidi come il metiprednisolone o l'alclonide, dotati anch'essi di alta potenza, hanno un assorbimento sistemico, anche se modesto, e un metabolismo più lento; pertanto, possono determinare effetti avversi.

È comunque da sottolineare che gli effetti collaterali sistemici dei preparati corticosteroidi per uso topico sono estremamente improbabili per i bassi dosaggi impiegati; la loro comparsa, tuttavia, può essere favorita dalla terapia occlusiva o quando vengano trattate zone cutanee estese con dosi elevate o per periodi di tempo prolungati. Si tratta, in questi casi, dei disturbi classici della corticoterapia, che si presentano in forma lieve e reversibile.

Considerazioni pratiche

Introduzione

La maggior parte dei casi clinici dermatologici che giunge quotidianamente all'osservazione del medico è rappresentata dalle diverse forme di dermatiti non infettive (dermatite atopica, eczemi, psoriasi). Pertanto il ricorso a terapie antinfiammatorie, prevalentemente per uso topico, è prassi di larghissimo uso e oggettivamente necessaria. Fin dagli anni '50, quando furono per la prima volta introdotti nel mercato, i CST hanno co-

stituito e costituiscono tutt'ora il cardine delle terapie antinfiammatorie cutanee. L'efficacia terapeutica, associata a un'elevata accettabilità cosmetica, hanno prodotto un'ampia diffusione dell'impiego di questi farmaci e la ricerca, da parte dell'industria farmaceutica, di nuovi principi, più efficaci e con il minor rischio di effetti collaterali.

È perciò utile fare il punto riguardo a come orientarsi nella scelta di fronte a una vasta disponibilità di principi attivi e veicoli e soprattutto sulle corrette modalità d'uso.

Meccanismo d'azione

L'attività antiflogistica dei CST è mediata dal legame con uno specifico recettore citoplasmatico che transmigra nel nucleo, dove regola la trascrizione di specifici geni, bloccando la sintesi di numerose molecole attive nella flogosi (citochine, chemochine, molecole d'adesione, enzimi) e attivando quella di molecole antinfiammatorie.

Scelta della formulazione

Il principale ostacolo alla penetrazione di sostanze attraverso la cute è rappresentato dallo strato corneo, costituito da cheratinociti anucleati infarciti di proteine e cementati tra loro da una miscela di lipidi. La diffusione di sostanze dall'esterno procede principalmente attraverso gli spazi extracellulari o i follicoli piliferi.

Oltre che dalla potenza farmacologica intrinseca, l'efficacia terapeutica è influenzata da numerosi fattori, che includono le condizioni della cute, il grado di idratazione dello strato corneo e alterazioni della barriera cutanea (cute infiammata, lesioni da grattamento, fissurazioni) che aumentano l'assorbimento.

Il **veicolo** ideale consente e migliora il rilascio del principio attivo, si applica facilmente ed è cosmeticamente piacevole per il paziente. Come già ricordato nel precedente capitolo, le principali formulazioni (insieme di principio attivo e di veicolo) disponibili possono essere distinte, in base al loro aspetto macroscopico, in due gruppi: liquidi (lozioni, latti) e semisolidi (creme, unguenti, gel, paste, schiume).

I preparati più potenti sono contenuti in veicoli molto grassi (unguenti) e quelli meno potenti in emulsioni olio-in-acqua (creme). Gli unguenti ostacolano l'evaporazione dell'acqua; in tal modo idratano lo strato corneo e

ne aumentano la permeabilità, creando una sorta di deposito a lento rilascio del farmaco; sono quindi di scelta in caso di lesioni secche e ipercheratosiche, ma sono da evitare a livello delle pieghe. Le lozioni si utilizzano sulle zone ricoperte di peli per lesioni essudanti in assenza di croste e di ipercheratosi marcate, mentre i latti (o le creme liquide) possono essere scelti per le superfici ampie e per semimucose. Le creme, così come le paste, si utilizzano in caso di lesioni essudanti, mentre i gel sono da preferire per il viso.

Le creme sono generalmente utilizzate per l'eczema acuto e per patologie che interessano un'ampia percentuale di superficie cutanea, sì da migliorare l'aderenza del paziente, mentre gli unguenti sono da preferire nelle forme croniche. Sul cuoio capelluto si utilizzano lozioni e schiume.

La **sede anatomica** condiziona l'assorbimento, in relazione alle differenze di spessore della cute e strato corneo. In particolare, il viso, le palpebre, le regioni flessorie e lo scroto hanno capacità di assorbimento molto elevate: andranno quindi evitate molecole ad attività forte, per il maggior rischio di effetti collaterali. Zone di fisiologica subocclusione quali le grandi pieghe e la zona genitale presentano un incremento considerevole dell'assorbimento, anche per il grado di idratazione e la maggiore temperatura locale.

Al capillizio e al volto, infine, si trova la maggior abbondanza di unità pilo-sebacee, a condizionare una maggior penetrazione. Le molecole ad alta potenza saranno quindi per lo più utilizzate per il trattamento di lesioni croniche della zona palmo-plantare, mentre le molecole a bassa e media potenza per il trattamento acuto di lesioni cutanee infiammatorie del viso e di aree intertriginose.

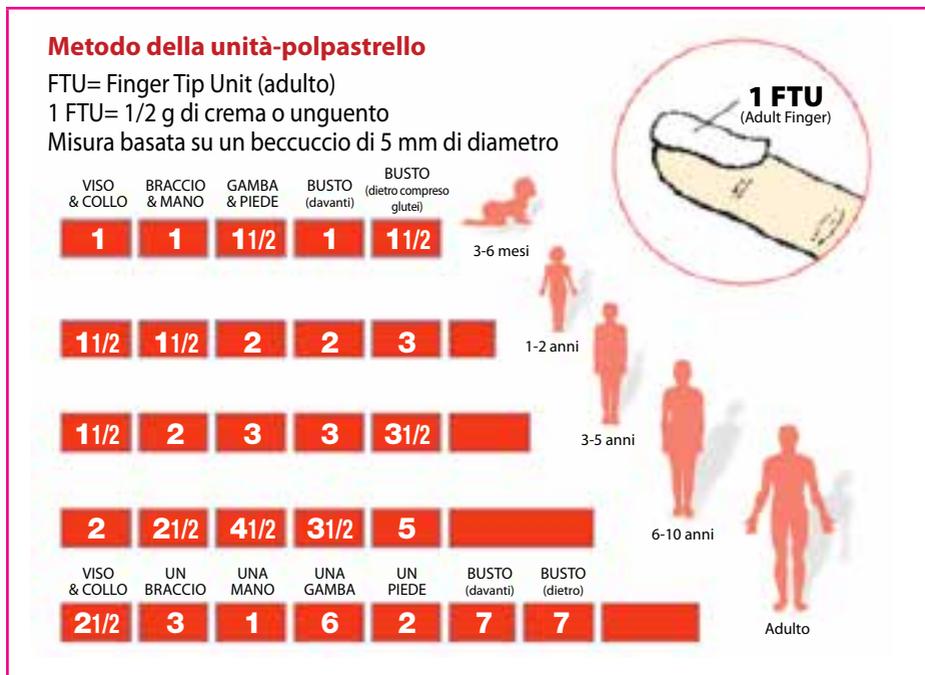
La cute *in toto* e, soprattutto, lo strato corneo sono più sottili nel bambino rispetto all'adulto, e ancora più sottili nel neonato, per una non ancora efficiente barriera cutanea.

I bambini hanno inoltre un incrementato rischio di tossicità sistemica a causa della maggiore superficie corporea in rapporto al peso: per questo motivo una data quantità del farmaco rappresenta una dose proporzionalmente maggiore rispetto agli adulti. Saranno quindi da preferire le molecole di media e bassa potenza, evitando quelle superpotenti.

Modalità di applicazione

I preparati topici vanno applicati delicatamente sulle lesioni, in quantità adeguata e senza massaggiare. Spesso non viene data indicazione sulla quantità di farmaco da usare e il paziente, in particolare i genitori, possono così usarne quantità troppo modeste per timore di arrecare danno. Circa la posologia è da tempo in uso la quantizzazione del farmaco (rilasciato da un tubetto con un ugello di 5 mm) tramite Finger Tip Unit (FTU) o "unità-polpastrello": una FTU (la quantità di crema che copre l'ultima falange distale del dito indice di un adulto) è pari a 0,5 gr e serve a coprire una superficie cutanea corrispondente a due mani di un adulto, comprese le dita. La FTU equivale grossolanamente al 2% della superficie corporea. Nei bambini di età inferiore ai 3-5 anni la dose deve essere dimezzata. Il numero di unità-polpastrello necessarie per l'adeguata copertura dei siti specifici del corpo nel lattante, bambino e adolescente è riportata in Figura 1.

Figura 1. Metodo della FTU, unità-polpastrello



Il ritmo delle applicazioni va valutato caso per caso in considerazione del tipo di patologia cutanea. Nei primi giorni di trattamento, per indurre la remissione, si possono fare anche più applicazioni al giorno, mentre in una fase di mantenimento si preferisce la *monosomministrazione*. Questo migliora l'aderenza del paziente e riduce il rischio di effetti collaterali.

Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali dei CST sono ben conosciuti, per gran parte prevedibili e anche facilmente evitabili se ci si attiene a un corretto impiego. Gli effetti collaterali dei cortisonici sono l'espressione del loro meccanismo d'azione, ma si manifestano in genere nel caso di terapie prolungate con steroidi molto potenti. Il principale e più temibile è l'atrofia cutanea, che può essere persistente. Può essere diffusa o sottoforma di *strie distensae*. In genere la potenza antinfiammatoria va in parallelo con la potenzialità atrofogenica. Tuttavia, le molecole di più recente sintesi, come il mometasone furoato, il fluticasone e altri, associano una forte attività antinfiammatoria a una debole potenzialità atrofogenica. Altri effetti indesiderati possono essere follicoliti, eruzioni acneiformi, dermatiti rosaceiformi, teleangectasie e ipertricosi. Sono possibili reazioni allergiche per sensibilizzazione agli eccipienti o al principio attivo, in particolare per molecole quali tixocortolo pivalato e budesonide, seguiti da idrocortisone 17-butilato. L'applicazione di steroidi topici a livello delle palpebre o della regione periorbitale può causare tossicità oculare con complicanze quali glaucoma, cataratta o ipertensione oculare. La possibilità di effetti collaterali sistemici, pur essendo di rarissima osservazione e dipendente dal tipo e dalla dose di steroide topico, va sempre tenuta presente, specie se si utilizzano farmaci più potenti su vaste aree cutanee. I più rilevanti sono la sindrome di Cushing, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e l'osteoporosi.

Aderenza alla terapia

Un risultato terapeutico soddisfacente non può prescindere dalla corretta aderenza del paziente alla terapia: circa il 30% dei pazienti infatti non utilizza i farmaci topici prescritti e ben il 50% dei pazienti non li applica secondo le istruzioni. L'aderenza è la misura in cui il comportamento di un paziente - nell'assumere i farmaci, nel seguire una dieta, nel modificare il proprio stile di vita - si attiene a quanto concordato con il medico (visio-

ne oggettiva-soggettiva); è centrata sul paziente e sulla relazione con il proprio medico, sui sintomi e il vissuto individuale e comprende anche il concetto di persistenza, intesa come continuità e soddisfazione d'uso. L'aderenza implica un "prendere insieme le decisioni" e presuppone che il paziente sia messo in condizione di capire le indicazioni fornite dal medico e, ovviamente, che si instauri un rapporto di fiducia nei confronti del medico. Nel caso di terapie topiche la non aderenza è correlata al fatto che spesso si tratta di terapie complicate o poco pratiche, che lasciano la pelle unta o richiedono molto tempo. La disponibilità di molecole corticosteroidi potenti, ma con un indice di rischio più favorevole formulate in veicoli cosmeticamente favorevoli aumenta di molto l'aderenza. Anche la rimborsabilità da parte del SSN è un elemento essenziale affinché il paziente acquisti il farmaco. Alcuni suggerimenti per migliorare l'aderenza includono:

- considerare il tipo, la sede delle lesioni e lo stile di vita del paziente;
- limitare l'impiego di topici a superfici inferiori al 5-10%;
- coinvolgere il paziente nella scelta del farmaco e nelle modalità di trattamento;
- limitare il numero di prodotti e la complessità della prescrizione;
- prescrivere topici in veicoli con maggior probabilità di accettazione;
- istruire riguardo alla quantità di prodotto da usare e alle modalità di applicazione (istruzioni scritte);
- spiegare le diverse fasi del trattamento (induzione e mantenimento);
- verificare che il paziente abbia capito;
- proporre visite regolari;
- valutare la rimborsabilità del farmaco.

Impiego pratico dei corticosteroidi topici

Diversi fattori influenzano la scelta dei corticosteroidi topici:

- area anatomica di applicazione;
- responsività della patologia da trattare;
- gravità della patologia;
- estensione della superficie coinvolta;
- età del paziente;
- accettabilità del veicolo;
- potenza del corticosteroide.

I CST vanno incontro a un assorbimento probabilmente attribuibile a un "effetto serbatoio". Ciò può influenzare la decisione sulla frequenza di applicazione topica. Alcuni studi clinici non hanno mostrato nessuna differenza di efficacia se questi farmaci sono utilizzati una volta al giorno, piuttosto che più volte. Tale "effetto serbatoio" di alcuni i corticosteroidi può persistere anche per 5 giorni.

Nei bambini non è indicato l'uso di corticosteroidi potenti e superpotenti. I corticosteroidi più utilizzati sono il mometasone, l'idrocortisone, il fluticasone propionato e il metilprednisolone aceponato, efficaci e sicuri anche nella terapia proattiva, particolarmente indicata nelle forme cronico-recidivanti moderate-gravi di eczema.

Uso di wet wrap

La terapia con *wet wrap* è una tecnica in cui i CST, diluiti con un emolliente, sono applicati e poi ricoperti con un primo bendaggio umido e un secondo bendaggio asciutto sulle zone del corpo interessate, con l'obiettivo di migliorare la penetrazione e l'efficacia del farmaco. L'uso del *wet wrap* con corticosteroidi topici diluito è risultato un intervento a breve termine più efficace, rispetto ai soli emollienti, nei bambini con dermatite atopica. Una recente revisione conclude che la terapia *wet wrap* è anche una modalità terapeutica utile per condizioni diverse da dermatite atopica, come psoriasi e *prurigo nodularis*.

Tachiflassi

I CST possono indurre tachiflassi. La tachiflassi (tolleranza acuta) è definita come una rapida diminuzione della risposta a dosi successive di un farmaco, che lo rendono meno efficace. Gli studi clinici riguardanti il fenomeno della tachiflassi, tuttavia, sono carenti. Alcuni studi sulla terapia con CST nei pazienti con psoriasi non hanno dimostrato tachiflassi. Alcuni Autori hanno ipotizzato che una scarsa *compliance* del paziente alla terapia topica nel corso del tempo può essere percepita come tachiflassi, con apparente riduzione dell'efficacia del farmaco. In una revisione sistematica di Taheri sono state proposte due teorie sullo sviluppo di resistenza ai CST, con relativa ricaduta sulle patologie per cui hanno indicazione. La prima ipotesi riguarda la mancata compliance del paziente alla terapia a lungo termine; la seconda è che esista una risposta massi-

ma iniziale durante le prime settimane di terapia, seguita da un plateau. Durante questo periodo di plateau i corticosteroidi avrebbero efficacia ridotta. In realtà le naturali riaccensioni della malattia durante questo lasso di tempo possono contribuire all'impressione sbagliata della presenza di tachiflassi. Gli Autori hanno anche proposto che, quando questa non responsività è osservata nei pazienti in terapia topica con corticosteroidi a lungo termine, può essere utilizzato il termine "bradiflassi", definita come "una lenta, progressiva, riduzione nella risposta al trattamento per periodi prolungati di utilizzo".

Reazioni allergiche ai corticosteroidi

Si è sempre pensato che gli steroidi, farmaci per antonomasia destinati a un effetto antinfiammatorio, antiedemigeno e antiallergico in genere, non siano responsabili di reazioni di ipersensibilità. Ma così proprio non è. Pertanto, sebbene rare, le reazioni allergiche ai corticosteroidi esistono e un meccanismo immunologico, dovuto alle IgE e/o alle cellule T, è stato dimostrato. La preliminare definizione diagnostica di queste situazioni sospette riguarda l'utilizzo di test cutanei e *in vitro* ma, in molti casi, il test di provocazione *in vivo* è ancora necessario per confermare la diagnosi.

La possibilità di poter osservare reazioni ai corticosteroidi dipende anche dall'ampio utilizzo di queste molecole per il trattamento di numerose patologie. Tale frequenza determina l'osservazione di reazioni d'ipersensibilità immediata da steroidi. Non mancano anche, benché rare, reazioni gravi, sistemiche e di natura anafilattica. Occorre anche avere precauzione a eseguire i test cutanei dopo una reazione di anafilassi da steroidi. Si può manifestare, nel bambino, una reazione generalizzata dopo somministrazione endovenosa di metilprednisolone e successiva analoga reazione al *prick test* cutaneo eseguito, a distanza, con la stessa molecola. Come in questo caso, la mancanza di cross reazioni con altri corticosteroidi orienta per una reazione specifica e selettiva nei confronti del metilprednisolone. Un aspetto importante riguarda proprio il comportamento nell'uso degli steroidi dopo una reazione d'ipersensibilità all'utilizzo di uno di questi. È noto da tempo che i pazienti con allergia da contatto all'idrocortisone possono sviluppare reazioni cutanee dopo somministrazione, per via orale, di idrocortisone e cortisolo.

I pazienti con ipersensibilità al contatto con idrocortisone-17-butilrato

possono tollerare altri composti. Pertanto, in caso di necessità terapeutica, non vanno preclusi a priori gli steroidi sistemici in caso di pregressa reattività a quelli topici.

Effetti collaterali dei CST

L'enorme diffusione degli steroidi in formulazioni per uso topico, anche utilizzati in automedicazione, ha portato al riconoscimento di una nuova entità di sensibilizzazione da contatto, agli stessi principi attivi e cioè ai cortisonici, oltre ai già ben noti eccipienti (lanolina, conservanti, stabilizzanti, emulsionanti, ecc).

La Dermatite Allergica da Contatto (DAC) agli steroidi topici deve essere sospettata nei casi in cui si osserva un peggioramento dei sintomi o una mancata risposta alla terapia topica cortisonica.

La prevalenza della sensibilizzazione da contatto agli steroidi topici varia in relazione ai diversi studi pubblicati: dal 0,2 al 6%.

Corticofobia

Nonostante gli effetti collaterali degli steroidi per uso topico siano rari, la paura di utilizzare questi principi attivi tende, in generale, ad aumentare nella popolazione. Tale paura, a tratti irrazionale, viene attualmente definita corticofobia, e i pazienti che riferiscono o esprimono corticofobia non aderiscono in modo corretto alla terapia prescritta.

I primi studi sulla corticofobia risalgono al 1979, quando Tuft notò una paura comune all'uso degli steroidi per il trattamento dell'asma; paradossalmente i pazienti maggiormente riluttanti al trattamento erano coloro che presentavano la patologia in forma più grave. Una recente *survey* francese ha mostrato che il 58% dei dermatologi e dei medici di base considera la corticofobia un problema clinico rilevante. In particolari i dermatologi riferiscono che le maggiori perplessità nell'utilizzo di un CST viene espressa dai genitori di bambini affetti da dermatite. Tale difficoltà all'accettazione di un trattamento topico con CST nel tempo ha modificato anche le abitudini prescrittive dei medici stessi, con la creazione di nuovi schemi terapeutici, proprio al fine di assicurare e tranquillizzare i pazienti stessi (Schema 1). Inoltre, negli ultimi anni, sono state sviluppate nuove molecole, con profili di sicurezza e di efficacia migliori rispetto alle precedenti in commercio (Schema 2). Comunque la paura degli effetti

collaterali legati al trattamento con CST, anche se riferiti molto raramente, porta il paziente a ridurre l'aderenza al trattamento e quindi l'efficacia della terapia consigliata.

In conclusione, la corticofobia è un diffuso fenomeno che porta profonde conseguenze nell'aderenza alla terapia e nella fiducia sull'efficacia dei CST in generale. Le informazioni incomplete, erranee e spesso male interpretate possono rappresentare una barriera allo sviluppo di nuovi regimi di trattamento *evidence-based* nella pratica clinica. Pertanto è necessario rassicurare i pazienti che riferiscono corticofobia e fornire loro spiegazioni adeguate, tranquillizzanti e, soprattutto, fondate su dati scientifici certi (Schema 3).

Schema 1. Cosa ci dicono gli studi?

La corticofobia è sostenuta da:

- scarsa conoscenza e confusione sull'attività degli steroidi;
- carente o assente informazione sulle modalità di applicazione;
- interferenze esterne;
- mancanza di fiducia anche da parte del personale sanitario.

Schema 2. Schemi terapeutici

Per ridurre il consumo di steroidi topici nella dermatite atopica moderata-severa:

- medicazione in occlusivo (aumenta l'assorbimento di 10 volte);
- far precedere idratazione della zona;
- monosomministrazione giornaliera;
- very short therapy (3 giorni/settimana);
- short therapy (5 giorni a settimana per 2-4 settimane);
- weekend therapy (2 giorni consecutivi a settimana per alcuni mesi)
- a scalare
 - applicazioni quotidiane per 5-7 giorni e poi a giorni alterni per altri 6-7 giorni;
 - 5 giorni su 7, poi 4 su 7, 3 su 7, 2 su 7;
- mantenimento (steroidi a elevata potenza per 2-3 settimane e poi mantenimento con steroidi di bassa potenza).

Schema 3. Dosaggio massimo mensile consigliato

Per ridurre il consumo di steroidi topici nella dermatite atopica moderata-severa:

- 15 g nel neonato e nel primo anno di vita (1/2 tubo di crema)
- 30 g nel bambino (1 tubo di crema)
- 60-90 g nell'adolescente e nell'adulto (2-3 tubi di crema)

Modificato da Darsow U et al. JEADV 2005;19:286-95

Conclusioni

I corticosteroidi topici sono i farmaci antinfiammatori e rappresentano uno strumento essenziale per la terapia di diverse malattie infiammatorie cutanee. Essi offrono un'elevata sicurezza d'impiego se utilizzati in maniera adeguata. Presupposto è una diagnosi corretta, una scelta oculata sia della molecola steroidea sia del veicolo (in considerazione delle differenze dei diversi farmaci a disposizione) e, per ultimo, ma non meno importante, una corretta educazione al paziente. I possibili effetti collaterali sono ben noti e prevedibili, e quindi possono e devono essere evitati.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goosens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989;121:27-34
2. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goosens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995;131:31-7
3. Matura M, Goosens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698-704
4. Albano del Favero. Terapia corticosteroidea cronica. Informazioni sui farmaci. Numero 1 del 2000
5. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000 Feb 12;355(9203):542-5
6. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 142:931-6. 2000
7. Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids. *Dermatology* 2001; 242-5. 2000
8. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology. *Clinical pharmacology and therapeutic use*. *N. Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 47-58.
9. Belloni Fortina A et al. Prevalence of contact dermatitis to corticosteroids in children. *Contact Dermatitis* 2002; 46:52
10. Fabrizi G. *Dermatologia Pediatrica*. Capitolo II. Masson 2003
11. Battie PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 28:549-53. 2003
12. Fouerè S et al. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 2-6.
13. Foti C et al. Contact allergy to topical corticosteroids in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005;52:162-3.
14. Hon KLE et al. Steroid fears in children with eczema. *Acta Paediatrica* 95:1451-5.2006
15. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects to topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1-15
16. Hengge UR et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1-15.
17. Lee IA et al. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 231-6.
18. Malik M et al. Steroid allergy in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2007; 157: 967-9.
19. Bewley A. et al. Expert consensus: time for change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 158:917-20. 2008
20. Zuberbier T, Maurer M, Augustin M. Use of topical steroids is largely restricted by irrational emotional concerns in both patients and physicians. *Allergy* 63: 1560-1. 2008
21. Zivkovich AH et al. Are ointments better than other vehicles for corticosteroid treatment of psoriasis? *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 570-2.
22. Ference JD et al. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician* 2009; 79: 135-140.
23. Baeck M et al. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy* 2009; 64: 978-94.
24. Vincenti E. *Metilprednisolone nella pratica clinica ambulatoriale*. 2009 Wolters Kluwer Health Italy Ltd
25. Smith SD et al. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parents focus groups. *Austral J. Dermatol*. 51.68-74. 2010
26. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 76-85.
27. Aubert-Wastiaux H et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br. J. Dermatol* 165:808-14.2011
28. Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 9-14.

29. Augustin M et al. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology* 2011; 222: 363-74.
30. Baeck M, Gossens A. Corticosteroids allergic hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 2011;66: 38-45
31. Baeck M, Chemelle JA, Goossens A, Nicolas JF, Terreux R. Corticosteroid cross-reactivity: clinical and molecular modelling tools. *Allergy*2011;66:1367-74
32. Aviezer H et al. Body cues, not facial expression, discriminate between intense positive and negative emotions. *Science* 2012; 338: 1225-9.
33. Paul C et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1-10.
34. Martin SL et al. Patients' educational needs about topical treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 163-8.
35. Agrawal U, Gupta M, Dube D, Vyas SP. Options and opportunities for clinical management and treatment of psoriasis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013;30(1):51-90.
36. Wildi-Runge S, Deladoëy J, Bélanger C, Deal CL, Van Vliet G, Alos N, Huot C. A search for variables predicting cortisol response to low-dose corticotropin stimulation following supraphysiological doses of glucocorticoids. *J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):484-8.
37. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Il manuale. Zanichelli, 2015; pp1587-1612
38. Pharmacologic use of glucocorticoids; UptoDate. Lynnette Knieman, André Lacroix, Kathryn A Martin (03/12/2015)
39. Berbegal L, DeLeon FJ, Silvestre JF. Corticosteroidhypersensitivitystudies in a skinallergyunit. *Acta Dermosiflogr* 2015;106:816-22
40. Otani IM, Banerji A. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids: evaluation and management. *Curr Allergy Asthma rep* 2016;16:18

SCHEDE SINTETICHE
DERMATITI E DERMATOSI
IN ETÀ PEDIATRICA: USO DEI CST

N.B.:

nei box verdi si consiglia l'uso del CST;

nei box rossi NON è consigliato l'uso dei CST

Dermatite atopica

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria della cute che esordisce generalmente nell'infanzia e presenta un andamento cronico-ricidivante (Figure 1,2,3,4). Per il controllo dell'infiammazione si rende spesso necessaria una terapia con cortisonici topici o, più, raramente, sistemici.

Figura 1

Figura 2

Figura 3



Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici (CST) rappresentano la terapia cardine e di prima scelta della DA. La loro efficacia è stata ampiamente dimostrata negli ultimi decenni in studi randomizzati controllati.

L'azione antinfiammatoria si realizza attraverso il legame con recettori specifici su numerose cellule dell'immunità (linfociti T, macrofagi, cellule dendritiche...) con conseguente inibizione del rilascio di citochine pro-infiammatorie.

I CST sono indicati per il trattamento dell'eczema in tutte le sue fasi infiammatorie e riducono il prurito secondario all'infiammazione. Per ottenere la massima compliance del paziente e la massima efficacia della terapia anche a lungo termine, sono di fondamentale importanza la scelta della molecola e del veicolo, la frequenza delle applicazioni, la durata del trattamento, la sede da trattare e le fasi dell'eczema.

Nella scelta del CST bisogna tenere in considerazione sia la potenza del CST (gruppo I-IV) sia il veicolo del preparato (ad esempio la stessa molecola in crema è meno potente rispetto all'unguento) e la scelta della formulazione dipende dalla sede da trattare e dalla fase dell'eczema.

Nelle zone dove la cute è più sottile (palpebre e collo) vanno preferiti preparati a ridotto assorbimento sistemico e meno atrofizzanti, come i nuovi CST (fluticasone propionato, metilprednisolone aceponato, mometasone furoato, desonide), oppure immunomodulatori come gli inibitori topici della calcineurina.



Figura 4

Riguardo alla frequenza delle applicazioni e alla durata del trattamento, in genere viene suggerito l'uso dei CST una volta al giorno; studi clinici mostrano come la singola somministrazione giornaliera abbia la stessa efficacia rispetto alla doppia somministrazione giornaliera.

Nelle fasi più acute, è preferibile l'impiego di CST di potenza medio-alta e per periodi brevi al fine di indurre un rapido miglioramento, per passare a preparati meno potenti.

Il CST va applicato sino a essere completamente assorbito. Per quanto riguarda la quantità si deve fare riferimento alla dose standardizzata, che prende il nome di finger tip unit.

La modalità di applicazione condiziona l'efficacia della terapia.

Il CST andrebbe utilizzato precocemente e sino al controllo della fase di recrudescenza infiammatoria e, nei soggetti con riacutizzazioni frequenti, in terapia "proattiva".

La terapia proattiva prevede, nelle sedi di riacutizzazione, l'utilizzo intermittente di CST una o due volte a settimana, anche in assenza di lesioni infiammatorie evidenti.

Questo approccio, come ampiamente dimostrato in letteratura, riduce il numero di ricadute rispetto all'uso dei soli emollienti e permette di ottenere il controllo della malattia sul lungo termine, con quantità minime di CST, inferiori a quelle necessarie per ritrattare dopo riacutizzazione, con conseguente risparmio finale di CST.

L'efficacia della terapia con CST è generalmente molto buona, tuttavia ci sono due condizioni nelle quali si può osservare steroido-resistenza: nel caso di sovrainfezione da stafilococco e in caso si instauri una dermatite da contatto al CST applicato, dovuta al principio attivo o al veicolo.

Una recente revisione sistematica della letteratura al riguardo ha concluso che un uso corretto dei nuovi CST è sicuro e garantisce un buon profilo di sicurezza.

Corticosterodi sistemici

I corticosteroidi sistemici vengono generalmente riservati ai casi di DA severa o scarsamente controllata. I dati in letteratura che documentino la loro efficacia sono però pochi e non robusti. In età pediatrica quindi l'impiego routinario di corticosteroidi sistemici deve essere scoraggiato per trattare la dermatite atopica; tuttavia brevi cicli di terapia possono rendersi necessari in situazioni molto particolari (ad esempio riacutizzazione grave, comorbidità).

Bibliografia

1. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
2. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
3. Blume-Peytavi U, Metz M. Atopic dermatitis in children: management of pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(Suppl 6):2-8.
4. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:118-26.
5. Galli E, Neri I, Ricci G, et al. Consensus Conference on Clinical Management of Pediatric Atopic Dermatitis. *Italian Journal of Pediatrics* 2016;42:26.
6. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007;334:1272.
7. Prakash A, Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998;55:145-63.
8. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al. Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild to moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768.
9. www.prodigy.nhs.uk/home
10. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis-an emerging concept. *Allergy* 2009;64:276-8.
11. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
12. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15.
13. Hong E, Smith S, Fisher G. Evaluation of atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients. *Pediatr Dermatol* 2011;28:393-6.
14. Leung DY, Hanifin JM, Pariser DM, et al. Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre vehicle controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:435-43.
15. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. A systematic review of safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007;156:203-21.
16. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
17. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010;162:661-8.
18. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.

Dermatite da contatto (DAC e DIC)

La dermatite da contatto è una reazione infiammatoria cutanea indotta dal contatto con agenti ambientali di diversa natura. Il quadro clinico è molto variabile e dipende dalla modalità di contatto, dalle caratteristiche chimiche dell'agente causale e dalla patogenesi. Dal punto di vista patogenetico e clinico si distinguono due forme di dermatite da contatto: allergica (DAC) e irritativa (DIC).

DAC

La *dermatite allergica da contatto* è un processo infiammatorio cutaneo che si sviluppa per sensibilizzazione ritardata cellulo-mediata (tipo IV) a seguito del contatto ripetuto con agenti esogeni.

Fino a pochi anni fa si pensava che le sensibilizzazioni da contatto nei bambini fossero rare: per questo motivo solo pochi bambini venivano sottoposti a patch test. In realtà circa il 15% dei piccoli pazienti sofferenti di dermatiti "varie" e sottoposti a tale esame risultano positivi ad almeno un aptene. Eczemi da contatto si riscontrano soprattutto nella seconda infanzia (dai 2 ai 12 anni) e durante l'adolescenza (dai 12 ai 18 anni). In quest'ultima fascia di età sono più colpite le femmine rispetto ai maschi e la dermatite interessa più frequentemente il volto.

Dal punto di vista eziopatogenetico sono evidenziabili due fasi:

- la prima, definita di sensibilizzazione, dura circa 5-7 giorni e non si accompagna a manifestazioni cliniche; in questo periodo molecole chimiche semplici penetrano a livello epidermico ove si legano a proteine di trasporto (proteine carrier), trasformandosi da antigeni incompleti (apteni) ad antigeni completi immunogeni;
- la seconda fase si verifica solo in soggetti precedentemente sensibilizzati, ha una latenza di 12-48 ore dall'esposizione all'antigene e si manifesta con lesioni cutanee; segue le stesse tappe della prima fase, con la differenza del conseguente rilascio di citochine e innescamento della flogosi cutanea.

Le lesioni della DAC compaiono tipicamente in sede di contatto con l'allergene, evento che di norma aiuta nell'individuare l'agente scatenante (nickel, dentifrici, alimenti in caso di localizzazione labiale;

profumi, cosmetici per le lesioni del viso; scarpe, guanti, per le forme palmo-plantari; shampoo, tinture qualora siano coinvolti il collo e il capillizio). A differenza delle forme irritative però, le manifestazioni possono diffondersi anche ad altre aree della cute.

Le lesioni più frequenti nelle forme acute sono l'eritema, l'edema e la vescicolazione superficiale a contenuto sieroso, che può esitare in ampie erosioni superficiali essudanti (Figure 1 e 2).

Nelle forme subacute la desquamazione e le lesioni squamo-crostose superficiali prevalgono sull'eritema e la vescicolazione (Figura 3).

Le forme croniche sono invece caratterizzate principalmente da placche infiltrate, xerotiche, ipercheratosiche e lichenificate (ossia con accentuazione del disegno cutaneo per iperplasia dell'epidermide (Figura 4).

Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



La sintomatologia prevalente della DAC è il prurito e tra le complicanze più frequenti troviamo la sovrainfezione batterica.

La DAC ha una prognosi di norma favorevole e la frequenza delle recidive e la cronicizzazione dipendono, in età pediatrica, dalla persistenza

del contatto con l'allergene e dalle complicanze microbiche o micotiche.

La diagnosi di DAC si basa in prima istanza sull'anamnesi, volta a valutare il contatto con possibili allergeni, che non può prescindere dall'indagare gli hobby, l'utilizzo di topici (profumi, detergenti, tinture, creme idratanti, medicinali topici) o di particolari indumenti (capi scuri/colorati).

La diagnosi verrà successivamente confermata da indagini allergologiche mirate, in prima istanza con patch test.

DIC

La *dermatite irritativa da contatto* è una reazione infiammatoria cutanea causata da agenti esogeni chimici, fisici o biologici che agiscono con meccanismo tossico diretto senza intervento di meccanismi immunologici.

La patogenesi della DIC è solo parzialmente conosciuta. In genere l'agente irritante provoca aggressione della barriera cutanea e alterazione del film idrolipidico epidermico con conseguente disidratazione e maggior penetrazione dell'irritante. Il successivo danno delle membrane cellulari determina la liberazione di sostanze con innesco del processo di flogosi cutanea.

Gli agenti irritanti che più frequentemente causano la DIC sono rappresentati da detergenti (saponi, shampoo) emulsionanti, acidi, oli, solventi organici, piante.

Il quadro clinico è estremamente variabile in relazione alla sede coinvolta, alla risposta cutanea e al tipo di sostanza irritante e può manifestarsi in forma acuta o cronica.

La reazione infiammatoria è solitamente limitata alla sede di contatto e dolore/bruciore prevalgono sul prurito.

Il quadro clinico comprende un ampio spettro di lesioni cutanee quali eritema, edema, papule, vescicole, bolle, pustole e perfino ulcere e si contraddistingue per il polimorfismo eruttivo (Figure 5 e 6).

Figura 5



Figura 6



Nelle forme croniche si osserva invece eritema, xerosi, desquamazione, ipercheratosi e lichenificazione, a volte accompagnate da ragadi. Nelle prime età della vita la zona del pannolino è più frequentemente colpita, mentre le mani rappresentano la sede più frequentemente colpita nelle età successive (Figure 7 e 8).

Figura 7



Figura 8



Vi sono più di 85.000 sostanze chimiche nell'ambiente e qualsiasi sostanza, in particolari circostanze, può diventare un agente irritante: la diagnosi di DIC si basa esclusivamente sulla storia anamnestica e sul quadro clinico, in quanto non esiste un test clinico per le sostanze irritanti. Eventuali test epicutanei daranno sempre esito negativo.

Tabella. Diagnosi differenziale tra DIC e DAC

	DIC	DAC
Anamnesi	Esordio al contatto	Esordio dopo esposizioni successive
Localizzazione	Strettamente confinato al contatto	Spesso diffusione e/o localizzazione a distanza della zona di contatto
Diagnosi	Patch test negativi	Patch test positivi

DIC E DAC: terapia

In tutte le dermatiti da contatto la prima misura da mettere in atto è la prevenzione mediante l'allontanamento dell'agente causale, l'utilizzo di presidi protettivi (guanti, indumenti protettivi, ecc.) e l'educazione dei pazienti e/o delle famiglie.

Possono essere utilizzate creme ristrutturanti la barriera cutanea oppure steroidi topici in tutte le forme di dermatite da contatto acuta; qualora sia presente una componente essudativa o vescico-bollosa si possono associare anche antisettici e/o antibiotici locali. Nelle forme croniche si utilizzano generalmente cortisonici topici associati a creme ristrutturanti la barriera e a emollienti/idratanti.

Corticosteroidi a bassa potenza sono raccomandati per il trattamento delle zone dove la cute è più sottile mentre quelli ad alta potenza sono indicati per la gestione delle lesioni lichenificate. I pazienti con sensibilità ai conservanti possono utilizzare corticosteroidi che ne sono privi come fluocinolone unguento, il triamcinolone unguento o il betametasona dipropionato unguento.

Per le forme estese e gravi di DAC i corticosteroidi sistemici possono indurre un miglioramento entro 12-24 ore.

Per forme scarsamente responsive si sono dimostrati efficaci anche gli inibitori della calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus).

Gli antistaminici sistemici sono utili nel controllo dell'eventuale sintomatologia pruriginosa.

Dermatite delle mani

La dermatite delle mani nei bambini è molto comune. Essa ha differenti eziologie e si può presentare in forma acuta o in forma cronicorecidivante. Queste forme di dermatiti possono e devono essere sempre distinte dalla psoriasi e dalle infezioni fungine (*Tinea manuum*). Nell'esaminare le mani del paziente, è importante valutare la morfologia e la distribuzione dell'eruzione cutanea (palmare, dorsale, o entrambi) e se le lesioni flogistiche si estendono anche al polso.

Oltre alle forme di DIC e DAC si ricordano anche forme di dermatite atipica che interessano particolarmente questo distretto corporeo.

Dermatite da contatto con proteine

È una rara e distinta forma di dermatite delle mani (DM) in cui meccanismi allergici IgE mediati o meccanismi non immunologici danno luogo a manifestazioni cliniche caratterizzate da una fase iniziale orticarioide seguita da eczema. I trigger più frequenti sono il lattice e gli allergeni alimentari. La diagnosi è basata sull'esposizione alle proteine (alimenti, lattice e altro materiale biologico), su un prick test positivo o sul rilievo di IgE specifiche versus alimenti sospetti.

Eczema disidrosico (Pompholyx)

È una forma di eczema di mano/piede caratterizzato dallo sviluppo simmetrico di vescicole o bolle sulla faccia laterale delle dita che sono precedute da prurito intenso e/o da una sensazione di bruciore. Il tetto delle bolle si rompe e lascia intravedere la cute sottostante che appare eritematosa. Spesso sono presenti fessurazioni dolorose. Quando è interessato il dito distale adiacente o prossimale alla piega ungueale può manifestarsi paronichia (gonfiore ungueale) e distrofia delle unghie. Le lesioni possono essere presenti anche sul palmo della mano e sulla pianta e dita dei piedi. Le vescicole in genere durano circa da 2 a 4 settimane prima della risoluzione e possono ripresentarsi a intervalli variabili. Il *Pompholyx* è multifattoriale. In molti casi sembra essere correlato alla sudorazione, dato che le riaccensioni si verificano spesso durante la stagione calda, in condizioni di umidità, o in seguito a stress emotivo. Altri fattori includono: la genetica del soggetto affetto, il contatto con sostanze irritanti come l'acqua, detersivi,

solventi e l'attrito. Può associarsi ad allergia da contatto al nichel e ad altri allergeni, ad infezioni da dermatofiti (tinea) e a reazioni avverse ai farmaci.

Dermatite ipercheratosica

È una malattia cronica caratterizzata da ipercheratosi dei palmi o pulpiti, ma senza vescicole o pustole che insorge verosimilmente per esposizione ad irritanti. Essa è rara in età pediatrica e si verifica più spesso in soggetti di mezza età.

Diagnosi

Ai fini della diagnosi sono fondamentali un'attenta anamnesi, nonché un accurato esame clinico che valuti sede e morfologia delle lesioni cutanee. I patch test vanno eseguiti in tutti i pazienti con dermatite delle mani che dura da più di 3 mesi e/o con ricadute, per identificare il ruolo di allergeni da contatto nell'ambiente.

In caso di segnalazione da parte del paziente di reazioni cutanee immediate, come l'orticaria da contatto dall'uso di guanti di lattice di gomma naturale o per contatto con prodotti alimentari o certe proteine animali, va eseguito uno skin prick test utilizzando allergeni inalanti più comuni, allergeni professionali come il latex e alimenti sospetti (anche tramite prick by prick).

Terapia

Sono consigliate l'identificazione e l'allontanamento dell'agente causale (se si riesce a indentificare) nonché l'uso di idratanti/emollienti. Altra precauzione è indossare guanti protettivi adatti, applicare emollienti spessi prima di iniziare a lavorare o di andare a scuola e riapplicare dopo il lavaggio o quando la pelle si secca (questo può accadere anche più volte al giorno).

I corticosteroidi topici, insieme con gli emollienti, sono il trattamento più efficace per controllare le riaccensioni acute. Questi agenti sono molto efficaci nel breve termine ed è sufficiente il loro utilizzo solo per una volta al giorno. Gravi riaccensioni della dermatite delle mani possono essere trattate con cortisonici per via sistemica per brevi periodi (1-2 settimane).

Bibliografia

1. American College of Allergy, Asthma and Immunology: Contact dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 97(3 Suppl 2):S1-38.
2. Cavani A, Albanesi C, Traidl C, Sebastiani S, Girolomoni G. Effector and regulatory T cells in allergic contact dermatitis. *Trends Immunol* 2001, 22:118-20.
3. Pigatto et al. Contact dermatitis in children. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:2
4. *Dermatitis*. 2016 May-Jun;27(3):110-8. Potential Allergens in Disposable Diaper Wipes, Topical Diaper Preparations, and Disposable Diapers: Under-recognized Etiology of Pediatric Perineal Dermatitis.
5. Yu J, Treat J, Chaney K, Brod B: Pediatric Allergic Contact Dermatitis: Lessons for Better Care. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep-Oct;3(5):661-7.
6. Goldenberg A, Silverberg N, Silverberg JI, Treat J, Jacob SE. Environmental factors associated with childhood eczema: Findings from a national web-based survey. *Allergol Int*. 2016 Apr 25
7. Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, Furukawa M, Itazawa T, Odajima H, Saito H, Hide M, Akasawa A. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):729-47.

Psoriasi

Introduzione

La psoriasi è una patologia cutanea infiammatoria cronica molto comune nell'età adulta, mentre nella popolazione pediatrica la prevalenza di malattia è stimata intorno allo 0,71%. Circa un terzo dei pazienti adulti riferisce la comparsa della malattia in età infantile o pre-adolescenziale (età media alla prima diagnosi di 10,6 anni). L'incidenza aumenta poi progressivamente all'avanzare dell'età, fino a raggiungere l'1,2% a 18 anni.

L'esordio della malattia in età pediatrica è spesso associato a un'anamnesi familiare positiva per psoriasi rispetto a quanto accade nei pazienti in cui la malattia esordisce per la prima volta in età adulta.

Esattamente come accade nell'adulto, anche nel bambino la psoriasi si manifesta con diverse forme cliniche. Di queste, la forma volgare o "a placche" rappresenta la più frequente e si manifesta tipicamente con chiazze eritemato-desquamative localizzate al cuoio capelluto e nelle regioni retroauricolari, ombelicale, sulle superfici estensorie degli arti (gomiti e ginocchia) e a livello dei glutei. Le manifestazioni in età pediatrica possono tuttavia differire dal quadro clinico classicamente osservato nell'adulto per l'interessamento peculiare di alcune sedi come il volto, le aree anogenitali, l'ombelico e le zone retroauricolari (Figure 1, 2, 3), con notevole impatto sull'approccio terapeutico.

Figura 1



Figura 2



Figura 3



In età pediatrica la psoriasi guttata, che si presenta con elementi rotondeggianti eritemato-desquamativi, di dimensioni inferiori ad 1 cm, multipli, localizzati prevalentemente al tronco e alle radici degli arti, si osserva con frequenza maggiore rispetto all'età adulta. Essa si associa spesso a infezioni streptococciche tonsillari, della faringe e, meno frequentemente, a infezioni perianali. Altre forme comunemente osservate sono la psoriasi inversa, che coinvolge le pieghe, e la forma ano-genitale, detta anche "psoriasi dell'area del pannolino" che si manifesta specialmente in bambini di età inferiore ai 2 anni con la comparsa di placche eritematose con fine desquamazione o chiazze lucenti di colore rosso vivo o rosso scuro.

Mentre nella popolazione adulta è stato approfonditamente indagato il legame tra la psoriasi ed eventuali comorbidità associate, nella popolazione pediatrica i dati a disposizione sono scarsi. Emerge tuttavia un'associazione con obesità, depressione, morbo di Crohn, diabete mellito, ipertrigliceridemia e iperglicemia, soprattutto in pazienti con forme severe di psoriasi. L'artrite psoriasica viene riportata anche in età pediatrica con un esordio della malattia che avviene in genere tra i 9 e i 12 anni. Un coinvolgimento ungueale costituisce un fattore clinico predittivo di patologia articolare.

Approccio terapeutico topico alla psoriasi pediatrica

Nelle ultime 3 decadi, l'armamentario terapeutico disponibile per il trattamento della psoriasi a placche nell'adulto si è ampliato includendo varie classi di farmaci biologici e nuove molecole a somministrazione orale (cosiddette *small molecules*). Ciò ha reso necessario un continuo aggiornamento delle linee guida nazionali e internazionali che generalmente fanno riferimento, però, al trattamento e gestione del paziente adulto, mentre scarse sono le linee-guida o consensus di esperti riguardanti la gestione della psoriasi in età pediatrica. I principi terapeutici e le raccomandazioni postulati per la psoriasi dell'età adulta non sempre possono essere adattati alla popolazione pediatrica per le differenze in termini di manifestazioni e localizzazione, assorbimento ed efficacia dei farmaci, potenziali effetti collaterali e gestione del trattamento. Questo vale anche per gli agenti topici, in quanto la cute del bambino presenta un'aumentata permeabilità agli agenti farma-

cologici che può indurre un potenziale aumento del rischio di tossicità, in particolar modo legato all'esposizione di agenti che possono influire negativamente sulla crescita e lo sviluppo (corticosteroidi e analoghi della vitamina D).

La maggior parte dei casi di psoriasi pediatrica può essere gestita con terapie topiche, sebbene la gran parte di esse non siano approvate per uso pediatrico oppure, qualora lo siano, non abbiano indicazione terapeutica per il trattamento della psoriasi.

Anche in forme di psoriasi pediatrica moderato-severa la terapia topica è considerata di prima linea, avendo così un ruolo centrale e decisamente più rilevante rispetto alle terapie sistemiche che sono invece maggiormente considerate nell'adulto.

Attualmente sono poche le terapie approvate per il trattamento della psoriasi pediatrica, così come limitati sono i dati derivanti da studi clinici randomizzati. La scelta dell'approccio terapeutico dipende dalla severità di malattia, che viene valutata con alcuni strumenti di valutazione quali il *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) e il *Body Surface Area* (BSA).

Si predilige un trattamento topico in monoterapia per forme lievi o localizzate e la scelta del veicolo influisce sull'efficacia clinica e sull'aderenza al trattamento poiché alcune formulazioni risultano inadatte per il trattamento di sedi particolari. Altri fattori quali la sede coinvolta, i precedenti trattamenti, l'estensione della malattia, la tollerabilità, l'età, e le esigenze del paziente o dei genitori vanno considerati per impostare un'appropriata strategia terapeutica.

Impiego dei corticosteroidi topici nel trattamento della psoriasi pediatrica

I corticosteroidi rimangono gli agenti topici più utilizzati come trattamento di I linea con modalità di prescrizione simile a quella utilizzata per la dermatite atopica.

Come illustrato in Tabella 1 gli agenti a potenza bassa e bassa-moderata (classe V-VII) vengono utilizzati per il trattamento di sedi cutanee particolarmente suscettibili al danno da corticosteroidi, quali il volto, le pieghe e l'area del pannolino, mentre corticosteroidi di media potenza e potenti (classe II-IV) vengono scelti per arti e cuoio capelluto. I corticosteroidi ultra-potenti (classe I), invece, dovrebbe essere evitati o impiegati con cautela: (i) come *short-therapy*, per un massimo di 2 settimane, (ii) in combinazione con altri agenti terapeutici quali i derivati della vitamina D, (iii) o come terapia rotazionale, alternati a soluzioni terapeutiche che permettono di ridurre l'esposizione allo steroide, come gli inibitori della calcineurina.

In relazione alla sede anatomica coinvolta le creme e gli unguenti sono da preferire nel trattamento delle estremità, mentre le zone pilifere (ad esempio il cuoio capelluto) richiedono formulazioni cosmeticamente più accettabili e di più facile applicazione come gel, lozione, schiuma, e shampoo.

Sebbene la mono-somministrazione giornaliera possa risultare sufficiente a ottenere un risultato terapeutico accettabile, il trattamento in duplice somministrazione è richiesto dalla maggior parte dei principi attivi per ottenere la massima risposta.

Pur essendo ampiamente utilizzati, dati presenti in letteratura su efficacia e sicurezza riguardanti l'uso dei corticosteroidi topici sono scarsi. Le maggiori evidenze in età pediatrica riguardano l'uso dei corticosteroidi ultra-potenti, pur riconoscendo l'efficacia di agenti di minore potenza non solo nel trattamento della psoriasi a placche, ma anche in altre forme come la psoriasi pustolosa. In generale, i corticosteroidi sono ben tollerati e i potenziali eventi avversi si possono osservare prevalentemente in caso di uso prolungato.

Tabella 1

	Classe di potenza	Molecola	Formulazione
	Classe VII	Idrocortisone acetato	
	Classe VI	Desonide	
		Fluorcortolone	
		Betametasone valerato	
		Difluprednato	
		Metilprednisolone aceponato	
		Alclometasone dipropionato	
	Classe V	Fluticasone propionato	
		Mometasone furoato	
		Idrocortisone butirrato	
		Idrocortisone aceponato	
		Betametasone 17-valerato	
		Betametasone dipropionato	
		Difluocortone propionato	
	Classe IV	Clobetasolo propionato	
		Diflucortolone valerato	
	Classe III		
	Classe II		
	Classe I	Alobetasolo propionato	Pomata, crema
		Betametasone dipropionato 0,05%	
		Clobetasolo propionato 0,05%	

Bibliografia

1. de Moll EH, Chang MW, Strober B. Psoriasis in adults and children: Kids aren't just little people. *Clin Dermatol*. 2016 Nov - Dec;34(6):717-723.
2. Mahé E. Childhood psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2016 Dec 1;26(6):537-548.
3. Tollefson MM, Finnie DM, Schoch JJ, Eton DT. Impact of childhood psoriasis on parents of affected children. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):286-289.
4. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205-212.
5. Hsu DY, Gordon K, Silverberg JI. Serious infections in hospitalized patients with psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug;75(2):287-96.
6. Kin KC, Hill D, Feldman SR. Calcipotriene and betamethasone dipropionate for the topical treatment of plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Jun;9(6):789-97.
7. Cordoro KM. Management of Pediatric Psoriasis: What's True, What's Left to Do? *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar-Apr;33(2):231-3.
8. Klufas DM, Wald JM, Strober BE. Treatment of Moderate to Severe Pediatric Psoriasis: A Retrospective Case Series. *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar-Apr;33(2):142-9.
9. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, Collier DH, Kricorian G, Langley RG. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb;74(2):280-7.
10. Lambert J, Hol CW, Vink J. Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Dec;29(12):2349-55.

Dermatiti associate alle malattie autoimmuni

Le malattie autoimmuni costituiscono uno spettro molto ampio di patologie caratterizzate dalla rottura della tolleranza immunologica verso uno o più antigeni "self". Come risultato si ha una risposta infiammatoria, responsabile del danno tissutale, mediata da autoanticorpi e/o linfociti T verso autoantigeni riconosciuti come estranei.

Le patologie autoimmuni a localizzazione cutanea interessano circa il 5% della popolazione generale, pur nella loro variabilità di eziopatogenesi e presentazione clinica.

Nel bambino le malattie autoimmuni a interessamento cutaneo costituiscono apparentemente una rara entità; in realtà, spesso la frequenza è sottostimata. Saranno trattate le forme a più frequente o esclusivo interessamento cutaneo, quali il lupus eritematoso nella varietà cutanea, che prende il nome di lupus discoide cronico, e la morfea o sclerodermia localizzata.

Il lupus eritematoso è una patologia cronica autoimmune multisistemica caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Come per ogni malattia autoimmune, sono coinvolti nella patogenesi fattori di tipo genetico, di tipo ormonale, di tipo ambientale e immunologico. Circa il 10-20% dei soggetti affetti sviluppa i sintomi prima dei 18 anni. Più del 70% dei bambini affetti da lupus eritematoso sistemico presenta coinvolgimento cutaneo e in 1/3 dei casi costituisce il sintomo di esordio. Lo spettro di manifestazioni cliniche del lupus eritematoso cutaneo è stato ben studiato negli adulti, mentre i dati sui bambini sono limitati a isolati case reports o case series. Come negli adulti, la prevalenza nel sesso femminile è maggiore. I bambini, inoltre, andrebbero incontro più frequentemente degli adulti a un coinvolgimento sistemico.

A livello clinico, si distinguono forme acute, sub-acute e croniche. Caratteristico è l'eritema malare, che compare nelle zone fotoesposte, caratterizzato da placche eritematose recidivanti che, nel volto, possono comparire assumendo la tipica distribuzione "a farfalla".

Nel **lupus discoide cronico**, raro in età pediatrica, caratteristica è la placca ovalare con orletto periferico e fini teleangiectasie a quasi esclusiva localizzazione a livello del volto. Possono associarsi, soprattutto se non trattati, segni di ipo/iperpigmentazione e atrofia.

Questi casi possono essere trattati con la sola terapia steroidea topica.

In letteratura, dati che suggeriscano l'utilizzo di particolari classi di potenza o veicoli sono limitati. Tuttavia, in generale, è raccomandato l'uso di corticosteroidi topici di moderata-elevata potenza in fase acuta, soprattutto nelle forme severe-moderate, per brevi periodi di tempo al fine di limitarne gli eventuali effetti collaterali, in particolare l'atrofia.

In alternativa o in terapie sequenziali, possono essere utilizzati gli inibitori topici della calcineurina (TiMS), quali pimecrolimus e tacrolimus, da considerare soprattutto nel trattamento di aree corporee corticostereosensibili come il volto, che rappresenta la sede elettiva della malattia.

La **morfea**, invece, è caratterizzata da aree localizzate di sclerosi cutanea. Nei bambini sono più frequenti le forme lineari e quelle in placca. Clinicamente, l'esordio è insidioso con comparsa di placche eritematose che, nel tempo, assumono un aspetto più brunastro con eventuale alone infiammatorio circostante.

Il trattamento in questi casi risulta più complesso in quanto non dipende esclusivamente dall'estensione delle lesioni, bensì dall'indice di attività della malattia e dalle sedi colpite.

Attualmente la terapia corticosteroidica topica trova indicazione nelle forme infiammatorie superficiali di morfea per periodi limitati.

In letteratura non esistono precisi schemi terapeutici riguardo alla potenza dello steroide e alla durata del trattamento. I topici attualmente più utilizzati sono il calcipotriolo e il tacrolimus, talora in occlusione. Tuttavia, secondo le più recenti acquisizioni, la morfea, specie nelle forme lineari e in banda, può interessare le strutture ossee e musco-

lo-tendinee sottostanti e, nella forma frontale “a colpo di sciabola”, può associarsi un coinvolgimento del sistema nervoso. Per tale motivo è assolutamente raccomandato un approccio sistemico con corticosteroidi e/o methotrexate.

Bibliografia

1. Al Kharafi NN et al. Cutaneous Lupus Erythematosus in Children: Experience from a Tertiary Care Pediatric Dermatology Clinic. *Pediatr Dermatol* 2016; 33:200-8.
2. Gaitanis G et al. Linear cutaneous lupus erythematosus: a subset of childhood cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 759-61.
3. Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther* 2016; 29: 274-83.
4. Collagen Vascular Disorders. Chapter 22, pages 497-527. In: Hurwitz's clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. – 4th edition. Editors Paller Amy and Mancini Anthony J. Elsevier Saunders 2011, London.
5. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:925-41.

Orticaria acuta e cronica

L'orticaria è caratterizzata dall'eruzione improvvisa di pomfi di varie forme e dimensioni. Fisiopatologicamente, il pomfo è caratterizzato da vasodilatazione locale e aumento della permeabilità dei capillari e piccole venule, seguiti da trasudazione di costituenti del plasma nel derma papillare e reticolare superiore. Alla base di questi eventi c'è il rilascio di vari mediatori da parte delle mastcellule attivate subdermiche e dai granulociti basofili. In particolare, l'istamina rilasciata provoca vasodilatazione locale e aumento della permeabilità capillare, con conseguente formazione di edema intracutaneo (pomfo) o sottocutaneo (angioedema). Inoltre, l'attivazione di nervi sensoriali porta a prurito ed eritema riflesso. Le lesioni sono descritte come papule eritematose o placche che possono essere sbiancabili e sono spesso circondate da eritema (Figure 1, 2). Le loro dimensioni possono variare da pochi millimetri a diversi centimetri. I pomfi, oltre a essere pruriginosi, sono anche fugaci: infatti durano, nei casi classici, tra i 60 minuti e le 24 ore, con successiva scomparsa dalla sede originaria e ricomparsa in altre sedi, senza lasciare alcun residuo. In circa la metà dei casi il pomfo si accompagna ad angioedema. Esso è caratterizzato da: edema improvviso del derma e del sottocutaneo, dolore, possibile interessamento delle mucose, risoluzione più lenta; il 50% dei soggetti può manifestare orticaria da sola, e solo il 10% presenta angioedema da solo. A differenza dei pomfi, che di solito scompaiono dopo poche ore, l'angioedema spesso persiste per 1-3 giorni.

Figura 1



Figura 2



Orticaria acuta

L'orticaria acuta per definizione dura meno di 6 settimane. Lo sviluppo di orticaria è spesso un evento isolato, senza cioè che si manifestino reazioni sistemiche; raramente, però, essa può essere un preludio allo sviluppo di una reazione anafilattica. L'orticaria (acuta, cronica o entrambe) colpisce il 15-25% della popolazione. L'incidenza di orticaria acuta è maggiore nelle persone con atopia e la condizione si verifica più comunemente nei bambini e nei giovani adulti. Anche se tale patologia può essere facilmente diagnosticata dal punto di vista clinico, non esistono criteri diagnostici standardizzati o convalidati. I fattori scatenanti l'orticaria acuta spontanea includono le infezioni (49% dei casi), i farmaci (5% dei casi), le allergie alimentari (3% dei casi). L'iter diagnostico si basa su una precisa e completa raccolta della storia clinica, al fine di individuare i potenziali fattori scatenanti e sull'esame fisico. La storia del paziente e l'esame obiettivo dovrebbero indirizzare eventuali studi diagnostici. Un work up allergologico può essere eseguito solo in casi selezionati, quando si sospetta allergia alimentare o al veleno di imenotteri, ma in generale i test allergologici di routine, con una grande batteria di allergeni come screening, non sono solitamente raccomandati.

Terapia

Fondamentale è l'eliminazione dei fattori scatenanti. I farmaci di prima scelta per la gestione dell'orticaria acuta sono gli antistaminici anti H1 di seconda generazione (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina). La cetirizina è la molecola più studiata in età pediatrica. Le linee guida EAACI/GA2LEN/EDF/WAO per la terapia dell'orticaria acuta raccomandano l'uso di corticosteroidi sistemici solo nei pazienti con orticaria grave. Un breve ciclo di un corticosteroide per via orale (sommministrato quotidianamente per 5-7 giorni, ad esempio prednisone 2 mg/kg/die, massimo 40 mg) o di una singola dose di uno steroide iniettabile a lunga azione non è di solito associato con sequele a lungo termine e può essere utile quando viene utilizzato per un episodio acuto di orticaria che non risponde agli antistaminici. I corticosteroidi sistemici sono inoltre efficaci nell'orticaria da pressione ritardata. In realtà l'efficacia dei corticosteroidi nell'orticaria acuta è tuttora controversa. L'aggiunta di prednisone riduce il punteggio dei sintomi in

misura significativamente maggiore rispetto a una terapia standard. Quindi, anche se la terapia standard a base di antistaminici è generalmente considerata sufficiente, in casi selezionati (gravità, volontà di accorciare i tempi di somministrazione degli antistaminici), l'aggiunta di prednisone sembra essere utile.

A causa degli effetti negativi da uso cronico o ricorrente di corticosteroidi sistemici, l'impiego a lungo termine di questi farmaci deve essere evitato. Se l'orticaria è grave e non può essere controllata in modo sicuro con altri farmaci, può essere presa in considerazione la terapia con corticosteroidi a basso dosaggio e/o la terapia a giorni alterni.

Punti chiave

- L'orticaria acuta è una malattia comune.
- Sembra predominare nei bambini e nelle femmine.
- L'eziologia rimane per lo più poco chiara, ma ci sono prove che infezioni (acute), farmaci concomitanti e allergia per alimenti siano fattori inducenti importanti.
- Le evidenze terapeutiche circa il trattamento dell'orticaria acuta sono qualitativamente e quantitativamente scarse.
- Esistono dati per i quali gli antistaminici di II generazione sono efficaci.

Bibliografia

1. Domino FJ, Baldor RA, Golding J, et al. Urticaria. In: Domino FJ, Baldor RA, Golding J, et al, editors. The 5-minute clinicalconsult. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2011. p. 1380–1)
2. Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med. 2002; 346:175-9
3. Kaplan AP. Urticaria angioedema. Adkinson NFJ Jr, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. Allergy: Principles and Practice. Philadelphia, Pa: Mosby; 2003. 1537-58
4. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. PediatrDermatol. 2004 ;21(2):102-8)
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. TheEAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014; 69: 868–87
6. Capra L Ricci, Baviera G, Longo G, Maiello N, Galli E. Orticaria acuta: Linee Guida SIAIP (Compendio sinottico e commenti tratti dalle Linee Guida EAACI 2009 Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2012;5;19-23
7. Pollack CJ, Romano T. gestione ambulatoriale di orticaria acuta: il ruolo di prednisone. AnnEmergMed 1995; 26: 547-51
8. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol 1996;76:296–7)

Orticaria cronica

Per definizione l'orticaria cronica (OC) deve durare più di 6 settimane. Possiamo suddividere l'OC in diversi sottogruppi: OC spontanea (precedentemente definita idiopatica) legata a possibili diversi fattori scatenanti come infezioni, stress e farmaci; OC autoimmune; OC inducibile (in cui sono presenti quadri clinici diversi come la forma acquagenica, da freddo, colinergica, da caldo, da esercizio fisico, solare, da vibrazioni, da pressione ritardata). Devono sempre essere esclusi i quadri clinici legati all'angioedema ereditario.

L'OC nel bambino è meno rara che in passato e mostra una lenta tendenza alla risoluzione fra il 35 e il 50% di pazienti, con remissione entro 3 anni dall'esordio.

La durata del pomfo è determinante per orientare la diagnosi e la terapia: se la singola lesione dura più di 24 ore va sospettata una orticaria vasculitica, oppure una forma da pressione ritardata. In questo caso un'eventuale biopsia può dirimere il caso.

Se la singola lesione dura meno di un'ora le condizioni più frequenti sono da riferire a un quadro di OC inducibile.

La terapia dell'OC si basa prevalentemente sull'utilizzo di antistaminici, in prevalenza di seconda generazione, a dosaggi elevati fino a 4 volte la dose standard; oppure anche alla combinazione di 2 antistaminici. Nei quadri refrattari possono essere usati gli antileucotrieni, la ciclosporina e, di recente, per i bambini più grandi (di età superiore a 12 anni) la terapia con un farmaco biologico anti-IgE: omalizumab.

Non vi sono studi controllati sull'uso degli steroidi per via generale nella OC, quantunque la loro efficacia risulti generalmente accettata. I corticosteroidi sistemici possono essere utilizzati per pochi giorni per ottenere un rapido controllo delle riacutizzazioni più gravi, specie se accompagnate ad angioedema.

Gli steroidi possono essere utilizzati quando i sintomi non sono controllati dagli antistaminici da soli o quando è richiesto un rapido miglioramento. Un breve trattamento con prednisolone nelle riacutizzazioni, specie se accompagnate da angioedema, può essere indicato.

La qualità di evidenza e la forza di raccomandazione sull'utilizzo degli steroidi orali nell'OC basato sul sistema GRADE indicano che un breve trattamento mostra una qualità di evidenza "bassa" e una forza di raccomandazione "debole". Una terapia orale più prolungata ha invece una qualità di evidenza "molto bassa" e una forza di raccomandazione "negativa". Nel position paper dell'EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV sull'OC inducibile non vi è menzione della terapia steroidea, per cui l'orientamento su una possibile steroidea per os deve essere rivolto alle forme di OC spontanea.

La terapia con steroidi a lungo termine andrebbe comunque evitata, ove possibile, per i noti effetti collaterali. Infine gli steroidi topici non hanno alcun ruolo nella terapia della OC.

Punti chiave

- L'orticaria cronica non è così rara in età pediatrica.
- La terapia si basa sull'uso di antistaminici, anche ad alte dosi.
- La terapia steroidea per os può essere indicata solo in situazioni di riacutizzazioni con particolare disagio, nelle forme di OC spontanea.

Bibliografia

1. Powell RJ, Leech SC, Till S, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy. 2015 Mar;45(3):547-65.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014 Jul;69(7):868-87.
3. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. J Dermatol Sci. 2017 Mar 1. pii: S0923-1811(16)30792-7.
4. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. Eur J Dermatol. 2017 Feb 1;27(1):10-19.
5. Graham J, McBride D, Stull D, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. Pharmacoeconomics. 2016 Aug;34(8):815-27
6. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. World Allergy Organ J. 2012 Nov;5(11):125-47.
7. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy. 2016 Jun;71(6):780-802.

Wet therapy

La Wet-Wrap Therapy (WWT) è un trattamento di seconda linea che generalmente viene utilizzato nelle forme severe di DA, sin dai primi 6 mesi di vita. La terapia è ben accettata per il suo effetto antinfiammatorio e antipruriginoso. I suoi benefici si protraggono per diverso tempo dopo la cessazione del trattamento.

Nel 1987 Nicol ha pubblicato la prima e dettagliata descrizione della WWT nella dermatite atopica, che prevede l'uso di strati di bende, vestiario di cotone o garze, in associazione a un topico, che può essere rappresentato anche da un corticosteroide.

Molteplici sono i meccanismi d'azione che concorrono a questi effetti:

1. riduzione del prurito dovuta al raffreddamento generato dalla vasocostrizione. La riduzione dell'intensità del prurito si associa a un miglioramento del sonno;
2. il raffreddamento cutaneo, associato a diminuzione della temperatura corporea, con conseguente riduzione della flogosi;
3. formazione di una barriera fisica sia contro gli allergeni esterni, sia contro il grattamento, consentendo così di accelerare il processo di guarigione delle lesioni e il ripristino della barriera cutanea alterata;
4. associazione ad aumento dell'idratazione cutanea per decremento della perdita d'acqua transcutanea (TEWL);
5. la rimozione dei bendaggi è associata inoltre all'eliminazione di esudati e croste.

Le principali metodiche di esecuzione della WWT sono due.

1. **Double layer wet wrap.** Costituito da un doppio strato di garze di cui il primo, interno, è umido e a diretto contatto con la cute medicata, mentre il secondo, più esterno, è asciutto (Figura 1). Dopo un bagno di 10-15 minuti con acqua tiepida si asciuga la cute, tamponando senza sfregare e si applica il topico. Si appone il primo strato di bende bagnate e strizzate e successivamente il secondo strato di bende asciutte. Si debbono effettuare 2-3 bagni e praticare 3 WWT al giorno, da mantenere per 2-3 ore. La durata del trattamento varia dai 2 ai 14 giorni. Invece di usare le bende umide si

possono indossare calzini e pigiama umidi e poi un secondo strato di garze asciutte, da tenere anche tutta la notte. Questa metodica risulta essere più accettata, più veloce da eseguire e meno costosa.

I corticosteroidi più indicati sono: fluticasone propionato, metilprednisolone aceponato, mometasone furoato, prednicarbato, idrocortisone acetato.



Figura 1

2. **Double layer wrap.** Costituito da un doppio strato di cui il primo, interno, è impregnato di steroide diluito (quindi assenza di acqua) e a contatto diretto con la cute; il secondo, più esterno, è asciutto. Il secondo metodo si differenzia dal primo per l'assenza di acqua. Si usano garze tubolari impregnate di corticosteroidi diluito con una base idrofila a una diluizione al 10% (una parte di steroide e 9 parti di emolliente) e al 5% se si tratta del volto, che vengono applicate come primo strato a contatto con la cute e poi ricoperte da un secondo strato asciutto.

Sono possibili effetti collaterali quali:

1. sensazione di disagio e/o di freddo con brividi e prurito, legata a bendaggi, garze e pigiama;
2. possibile insorgenza di infezioni quali: follicoliti, impetigo e, meno frequentemente, Pseudomonas localizzato, cellulite, foruncolosi, herpes, balaniti, infezioni delle vie urinarie. Nessuna di queste

complicazioni insorge quando la metodica è eseguita per un breve intervallo di tempo (3-6 giorni e comunque al di sotto delle 2 settimane);

3. assorbimento sistemico del topico steroideo con temporanea soppressione dell'asse surrene-ipotalamo-ipofisi.

Infine, il primo metodo ha una buona standardizzazione che non ritroviamo invece nel secondo.

Bibliografia

1. Nicol NH et al. Wet wrap therapy in moderate to severe atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:123-39.
2. Nicol NH Atopic dermatitis the(wet)wrap-up. *Am J Nurs* 1987;87(12):1560-3.
3. Oranje A et al. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressing with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20(10):1277-86
4. Goodyear HM et al. Wet-wrap dressing for the treatment of atopic eczema in Children. *Br J Dermatol* 1991; 125(6):604

Dermatiti dell'area del pannolino

Le dermatiti dell'area del pannolino sono quelle patologie dermatologiche che possono interessare l'area di cute che, nel lattante, si trova a contatto con il pannolino (glutei, inguine e area anogenitale) e possono essere causate dal pannolino, esacerbate dal pannolino e indipendenti dal pannolino (vedi tabella).

Tabella. Dermatiti dell'area del pannolino

Causate dal pannolino	Esacerbate dal pannolino	Indipendenti dal pannolino
<ul style="list-style-type: none"> - dermatite irritativa - Lucky-Luke dermatitis - Diaper dye dermatitis - Miliaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatite da Candida - Piodermite - Dermatite seborroica - Napkin psoriasis con idi a distanza - Napkin psoriasis - Dermatite erosiva di Sevestre – Jacquet - Granuloma gluteale 	<ul style="list-style-type: none"> - Anite streptococcica - Pigmented and hyperkeratotic napkin dermatitis - Granular paraketosis dermatosis - Istiocitosi a cellule di Langherans - Da deficienza di zinco - Malattia di Kawasaki - Infezione da virus: Coxsackie, Herpes, Varicella-Zoster, Pox - Scabbia - Pitiriasi rosea di Gibert - Malattie metaboliche - Apec - Lichen scleroatrofico

Dermatiti causate dal pannolino

Dermatite irritativa da pannolino

La Dermatite Irritativa da Pannolino (DIP) è la forma più frequente di dermatite causata da pannolino che determina preoccupazione nell'ambito familiare ed è spesso motivo di consultazione del pediatra di famiglia. Sebbene la DIP rappresenti raramente un problema persistente, può essere causa di disagio per il bambino e di considerevole ansia per i genitori (Figura 1).

La DIP interessa il 25% dei lattanti ed è causa del 20% delle consulenze dermatologiche pediatriche. Il suo picco di prevalenza è tra il 9° e il 12° mese di vita. La sua incidenza è diminuita negli ultimi anni per le migliorate condizioni socio-economiche (più frequenti lavaggi, migliore qualità dei prodotti per l'igiene, immissione sul mercato di pannolini monouso ad alto potere assorbente).

La DIP è una dermatite irritativa da contatto in cui il processo infiammatorio si sviluppa nelle aree cutanee normalmente ricoperte dal pannolino.

Terapia

La chiave del trattamento della DIP risiede nella sua prevenzione. Il pannolino andrebbe cambiato frequentemente per evitare l'ulteriore azione irritativa di feci e urine. Un pannolino asciutto dovrebbe essere utilizzato dopo ogni emissione di urine e feci. Nei neonati il cambio del pannolino dovrebbe essere fatto ogni 2 ore durante il giorno, mentre nei bambini più grandi ogni 3-4 ore. Dopo il bagnetto, fatto con detergente delicato a pH leggermente acido, si applica un babyoil. Non è utile per la prevenzione utilizzare polveri contenenti talco o creme all'ossido di zinco. La terapia si avvale di creme o di paste all'ossido di zinco e può essere utile l'applicazione di eosina in soluzione acquosa al 2% due volte al giorno.

L'uso dei corticosteroidi topici non è raccomandato.

L'applicazione di antimicotici, non associati ai corticosteroidi, va preso in considerazione nei casi di DIP persistente o quando c'è una chiara sovrainfezione candidosica.

Figura 1



Lucky-Luke dermatitis

Descritta per la prima volta da Roul nel 1998, è una dermatite allergica da contatto (DAC) che si sviluppa a causa della sensibilizzazione alle componenti di gomma dei pannolini. Questa variante di DAC si localizza sulla parte più esterna dei glutei e delle anche (zone di cute a contatto con gli adesivi e la gomma del pannolino). Fattori favorevoli sono la sensibilizzazione precoce, l'occlusione prolungata e una storia di atopìa. I bambini con dermatite Lucky-Luke hanno patch test positivi ai componenti di gomma del pannolino e in particolare: al mercaptobenzotiazolo, alla resina PTBF e alla cicloesiltioftalimide. Sul piano clinico si manifesta con eritema papulo-vescicolare marcato e pruriginoso a livello delle anche e nella parte laterale dei glutei, associato a edema ed erosione della cute (Figura 2).

Terapia

La terapia consiste in primo luogo nella prevenzione con l'allontanamento e l'eliminazione del contatto con le sostanze responsabili. L'utilizzo di steroidi topici, effettuato a cicli brevi (5-7 giorni) può accelerare la guarigione.

Risolta la fase acuta si può continuare con l'applicazione di topici non steroidei (emollienti e idratanti). In caso di prurito si possono somministrare antistaminici per via orale, mentre sono assolutamente da evitare gli antistaminici topici, a causa del rischio allergizzante e di fotosensibilizzazione.



Figura 2

Diaper dye dermatitis

Anche i coloranti del pannolino possono essere responsabili di una DAC. In questa forma di dermatite i coloranti, soprattutto il disperso blu 124 e 126, agiscono da allergeni; infatti, essendo molecole lipofile, formano legami poco stabili con le fibre sintetiche e vengono facilmente assorbiti attraverso la cute. Le sedi in cui si sviluppa questa dermatite sono le aree colorate del pannolino, in particolare quelle dove c'è frizione o dove la cute è già irritata.

Terapia

La terapia è quella delle DAC, ovvero l'allontanamento delle sostanze responsabili e l'uso di steroidi topici.

Bibliografia

1. Stamatias G.N. et al. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatric Dermatology* 2014; 31:1-7.
2. Coughlin C.C. et al Diaper dermatitis: clinical characteristic and differential diagnosis. *Pediatric Dermatology* 2014; 31:19-24.
3. Ravanfar P. et al. Diaper dermatitis: a review and update. *Curr Opin Pediatr* 2012,24:472-79
4. Klunk C. et al. An update on diaper dermatitis. *Clinics in dermatology* 2014;32: 477-487

Dermatosi transitorie del neonato

Le dermatiti o meglio le dermatosi neonatali transitorie, si evidenziano in alcuni neonati entro il primo mese di vita, per poi regredire o sparire, più o meno velocemente.

È di fondamentale importanza per il pediatra di famiglia saperle riconoscere per evitare allarmi ingiustificati o interventi farmacologici inutili.

Infatti sono patologie o pseudopatologie che non hanno bisogno di terapie cortisoniche.

Le possiamo suddividere in manifestazioni cutanee non patologiche e dermatosi transitorie propriamente dette.

Manifestazioni cutanee non patologiche

Si sottolinea come tutte queste manifestazioni cutanee non necessitino di terapia.

Vernice caseosa

È difficile che il pediatra di famiglia possa osservare la vernice caseosa. Questa infatti ricopre la cute del neonato subito dopo il parto e svanisce nel giro di pochi giorni in seguito ai ripetuti lavaggi e per desquamazione.

Lanugine

Il corpo del neonato è ricoperto da una fine e diffusa peluria che coinvolge anche fronte e orecchie, detta lanugine. Tra la 38a e la 42a settimana la lanugine è presente solo sul tronco e scompare del tutto nel giro di poche settimane. È più frequente nel nero e negli asiatici.

Iperpigmentazione localizzata transitoria delle dita

Un'iperpigmentazione transitoria della superficie dorsale della parte distale delle dita può essere presente alla nascita, soprattutto nei neonati di razza nera. L'iperpigmentazione di solito è più marcata nella cute periungueale. Si tratta di una condizione transitoria, nel giro di alcune settimane o di pochi mesi queste aree diventano di colorazione normale.

Iperpigmentazione transitoria dello scroto

Anche la cute dello scroto, alla nascita, può essere interessata da un'iperpigmentazione transitoria. Si verifica più frequentemente nei neonati di razza nera e si risolve nel corso di pochi mesi con cute fisiologicamente più pigmentata.

Cute arlecchino

Si tratta di un evento vascolare raro che si può verificare nei primi giorni di vita (2°-3° giornata), più frequentemente in neonati con basso peso alla nascita. Ponendo il neonato su di un fianco, la parte inferiore diventa rossa mentre quella superiore diventa pallida. La durata è di pochi minuti. Regredisce con il pianto e l'attività muscolare. È dovuta a un probabile squilibrio transitorio nel meccanismo autonomo di regolazione. Il fenomeno scompare entro il primo mese di vita.

Livedo reticularis

Si parla di *livedo reticularis* quando, in un neonato esposto a basse temperature, si evidenzia sulla maggior parte della superficie corporea un disegno vascolare cutaneo evanescente, reticolato, di colore blu e/o rosso. Si tratta di un'alterazione vascolare transitoria dovuta a un'accentuazione della fisiologica risposta vasomotoria ai cambiamenti di temperatura. Questo fenomeno scompare nel giro di pochi mesi.

Secchezza delle pieghe

Si tratta di una condizione più frequente nel neonato a termine. Si localizza prevalentemente alle pieghe (polci, caviglie, solchi trasversi dell'addome). Solo in rari casi la fissurazione può essere importante.

Callosità da suzione labiale o cuscinetto da suzione

Talvolta nei neonati molto voraci, poco dopo la nascita o sin dalla nascita, si può apprezzare una piccola area ipercheratosica, indurita e rilevata a livello delle labbra. Si tratta di callosità che regrediscono spontaneamente dopo i primi mesi di vita. La sede più tipica è l'area mediana del labbro superiore.

Dermatosi transitorie propriamente dette

Non vanno confuse con dermatosi più gravi o spia di manifestazioni sistemiche.

Macchia mongolica

Le macchie mongoliche sono lesioni congenite maculari blu o grigio ardesia localizzate prevalentemente in regione lombosacrale o sacrococcigea. Sono molto frequenti in tutte le razze con cute pigmentata, nel 60% dei neonati orientali e nell'80% di quelli afroamericani, in < 10% dei casi in quelli di razza bianca. Le chiazze, con margini solitamente ben definiti, possono essere solitarie, come avviene più spesso, oppure multiple. Il colore è dovuto alla collocazione dermica dei melanociti che hanno subito un arresto durante la loro migrazione dalla cresta neurale.

Iperplasia delle ghiandole sebacee

L'iperplasia sebacea è un quadro del tutto benigno ed estremamente frequente, presente dai primi giorni di vita fino nel 50% dei neonati a termine. Le ghiandole sebacee iperplastiche si presentano con micropapule bianco-giallastre abbondanti, localizzate soprattutto ai lati del naso, del labbro inferiore, su guance e fronte. Possono essere confuse con i grani di milio. Rimpiccioliscono gradualmente per poi scomparire del tutto entro le prime settimane di vita.

Milio

Sono papule dure di 1-2 mm, di colore bianco o bianco-opalescente dovute alla ritenzione a livello dermico di materiale cheratinizzato. Si possono osservare nel 25-40% dei neonati fin dai primi giorni di vita.

Generalmente si localizzano al volto. Quando sono localizzate alle mucose del cavo orale prendono il nome di cisti palatine o perle di Epstein (linea mediana del palato) e cisti alveolari o noduli di Bohn (gengive). Non necessitano di trattamento poiché regrediscono spontaneamente esfoliandosi nei primi mesi di vita.

Miliaria

È un quadro molto frequente soprattutto nei climi caldi. È causato dalla ritenzione di sudore dovuta alla chiusura parziale delle strutture eccrine. Se ne riconoscono due forme:

1. **miliaria cristallina:** può essere già presente alla nascita o comparire nei giorni successivi. È caratterizzata da vescicole di 1-2mm di diametro senza eritema circostante e asintomatiche, localizzate a capo, collo, tronco che si rompono desquamando. È dovuta all'ostruzione superficiale dei dotti (strato corneo o sub-corneo);
2. **miliaria rubra:** solitamente non è presente alla nascita, ma compare nei giorni successivi. Le vescicole di 1-2 mm di diametro presentano eritema circostante e spesso sono sintomatiche. Si localizzano soprattutto nelle aree coperte della cute. Se l'ostruzione è serrata può evolvere in forma pustolosa. È dovuta all'ostruzione più profonda dei dotti (strato malpighiano).

L'evoluzione è verso la risoluzione spontanea che viene favorita dall'abbassamento della temperatura.

Eritema tossico del neonato

Compare di solito nel 2°-3° giorno di vita, ma ci sono forme ad esordio più tardivo, entro le prime 2 settimane.

È più frequente nei nati a termine rispetto ai prematuri. La causa non è nota. Si manifesta come un'eruzione cutanea evanescente, benigna e autolimitata caratterizzata da papule-pustole bianco-giallastre con contorno eritematoso, non confluenti sparse su tutto il corpo con risparmio del palmo della mano e della pianta dei piedi. Le colture dalle papule-pustole sono sterili. Il decorso è breve, le lesioni scompaiono in pochi giorni, non recidivano e non occorre terapia.

Acne del neonato

Si caratterizza per la presenza lesioni acneiche con comedoni (essenziali per la diagnosi), papule e pustole (Figura 1). Le lesioni si localizzano per lo più al volto, soprattutto alle guance, più raramente sono coinvolti torace, dorso e spalle. Viene spesso confusa con la pustolosi cefalica infantile. Per quanto riguarda la causa è ipotizzata una possibile azione degli ormoni materni nell'attività delle ghiandole sebacee. La scomparsa avviene spontaneamente entro qualche settimana e di solito non necessita di terapia.



Figura 1

Pustolosi cefalica benigna

Si tratta di una pustolosi asintomatica, spesso confusa con l'acne neonatale, che si manifesta tra i 5 e i 21 giorni di vita (Figura 2). È caratterizzata da papulo-pustole infiammatorie raggruppate e talvolta confluenti a viso, cuoio capelluto, collo e torace. È dovuta al parassitamento della cute da parte di *Malassettia sympodialis*. La guarigione

avviene spontaneamente entro i 2-3 mesi di vita.

Per la terapia, alcuni autori propongono l'utilizzo topico di imidazolici e steroidi poco potenti per accelerarne la guarigione.



Figura 2

Acropustolosi

Colpisce prevalentemente i lattanti di sesso maschile e razza nera. Si manifesta tra i 2 e i 10 mesi di vita, più raramente può essere già presente alla nascita, in realtà è poco frequente nel 1° mese di vita. L'etiologia non è nota. Si presenta con papule eritematose che nell'arco di 24 ore evolvono in vescicolo-pustole molto pruriginose. Una fase crostosa precede la guarigione. Le lesioni sono generalmente acroposte e si localizzano soprattutto a palmi delle mani, pianta e regione laterale dei piedi, meno a dorso, mani, piedi, caviglie e polsi. Sono caratterizzate da un andamento ciclico per circa 2 anni: il singolo episodio dura da 7 a 14 giorni, quindi segue una fase di remissione di 2-4 settimane seguite da una recidiva di ulteriori 2 settimane. Gli episodi sono ricorrenti e di solito la risoluzione permanente è preceduta da intervalli di remissione più lunghi. Nella diagnosi differenziale va inclusa la scabbia.

La risoluzione è spontanea, tuttavia si può praticare una terapia sintomatica con l'utilizzo di cortisoni topici per ridurre l'infiammazione e antistaminici per os il prurito.

Melanosi pustolosa transitoria

È una dermatosi transitoria benigna, autolimitata, ad eziologia sconosciuta che può essere presente alla nascita nel neonato sano. È più frequente nella razza nera, rara in quella bianca. Si caratterizza per la presenza di tre tipi di lesioni: nella fase iniziale sono presenti pustole superficiali evanescenti che durano 2-3 giorni; quando queste si rompono, spontaneamente o sotto frizione, si forma intorno alle pustole lacerate un collaretto di squame fini, a volte con macula centrale iperpigmentata. Nella fase tardiva insorgono macule iperpigmentate che possono persistere fino ad alcuni mesi per poi scomparire spontaneamente. Le sedi di localizzazione più frequente sono: volto, collo, zona lombare, ma possono anche essere coinvolti arti, comprese le superfici palmo-plantari, tronco e genitali.

Dermatite seborroica

È una delle dermatosi di più frequente riscontro nell'ambulatorio del pediatra di famiglia.

Insorge nel 1°-2° mese di vita. La sua localizzazione più tipica è quella alla parte superiore del volto (fronte e arcata sopraciliare) e al cuoio capelluto (crosta latteia o casco seborroico del neonato) dove si verifica la comparsa di squame-croste giallognole e untuose, su di una cute eritematosa ma non pruriginosa (Figura 3). Può localizzarsi anche a volto, collo, pieghe ascellari e area del pannolino. Quando è presente il coinvolgimento del volto e dell'area del pannolino si configura la cosiddetta "dermatite bipolare" che per alcuni autori rappresenta il primo gradino verso la dermatite atopica. Scompare spontaneamente entro il 6° mese di vita.

La risoluzione spontanea limita l'utilizzo della terapia topica alle forme molto estese. Per ammorbidire le squame del cuoio capelluto è sufficiente applicare un olio per bambini alla vitamina E ed eventualmente creme contenenti urea al 5% o acido salicilico all'1%.



Figura 3

L'uso degli steroidi topici non è necessario.

Steatonecrosi del neonato

È una condizione rara che colpisce soprattutto i nati da parti complicati (asfissia, ipotermia, aspirazione di meconio, traumi ostetrici) o gravidanze complicate (diabete materno). Il quadro si presenta di solito nel 1° mese di vita con noduli sottocutanei duri al tatto, singoli o multipli, isolati o confluenti, sormontati da cute arrossata o bluastra. I noduli si localizzano elettivamente ai glutei e al dorso, nelle forme più estese anche a cosce e arti superiori. Frequentemente si associa a ipercalcemia. Si risolve spontaneamente in alcuni mesi generalmente senza esiti cicatriziali.

Salmon patch o nevi flammei

Sono le più comuni malformazioni vascolari capillari, presenti fin dalla nascita. Si presenta come una macula simmetrica di colore rosa pallido, unica o multipla. La localizzazione di solito è medio-frontale, palpebrale o nucale, meno comuni sono la localizzazione interscapolare e sacrale.

Di solito diventano più visibili durante il pianto o in ambienti surriscaldati. La scomparsa, totale o parziale, avviene spontaneamente nel giro di parecchi mesi. Di solito le lesioni nicali e sacrali non scompaiono del tutto e sono visibili, in forma più attenuata, anche in età adulta.

Bolle da suzione

Si tratta di bolle o ecchimosi superficiali presenti fin dalla nascita, isolate a livello degli arti superiori (polso, dita della mano o avambraccio) (Figura 4). Sono indotte dalla vigorosa suzione della parte interessata che inizia quando il neonato è ancora in utero. Le bolle da suzione possono essere ancora integre momento della nascita o, più frequentemente, presentarsi già rotte. La risoluzione è spontanea e le bolle scompaiono in pochi giorni. La diagnosi può essere facilmente confermata vedendo il neonato succhiare l'area interessata.



Figura 4

Bibliografia

1. Baralevi F. and Taieb A. Common Transiet Neonatal Dermatoses in Harper's Testbook of Pediatric Dermatology 2011 chapter 6: 1-11
2. Molly JN. Neonatal Skin Care: a concise reiew. International Jourunal of Dermatology 2013, 52: 14-22
3. Shosh S. Neonatal Pustolar Dermatosi An Oerview Indian J Dermatology 2015, 60 (2): 211
4. Hurwitz S Clinical Pediatric Dermatology fourt edition 2011: 14-19

Dermatiti da reazioni avverse a farmaci

Le Reazioni Avverse a Farmaci (RAF) sono in costante aumento in tutti i Paesi occidentali, anche per il sempre maggior consumo di medicinali ma, nonostante ciò, non vi sono dati certi sulla reale prevalenza di tali reazioni. Il 10-15% dei pazienti ospedalizzati può presentare una RAF. Accessi al pronto soccorso da RAF variano tra il 3 e il 6%. Negli USA sono segnalati decessi da RAF in 3,2/1000 pazienti ospedalizzati e in Danimarca sei morti per milione/anno.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce RAF "tutte le conseguenze non terapeutiche di un farmaco, ad eccezione di fallimenti terapeutici, avvelenamenti intenzionali o accidentali, errori di somministrazione e abuso".

Le RAF vengono distinte in:

- **prevedibili, o di tipo "A"** (Augmented): dose-dipendenti, correlate all'azione farmacologica e che si verificano in soggetti normali;
- **non prevedibili, o di tipo "B"** (Bizarre): dose-indipendenti, non correlate all'azione farmacologica, ma in rapporto con la risposta individuale in soggetti predisposti.

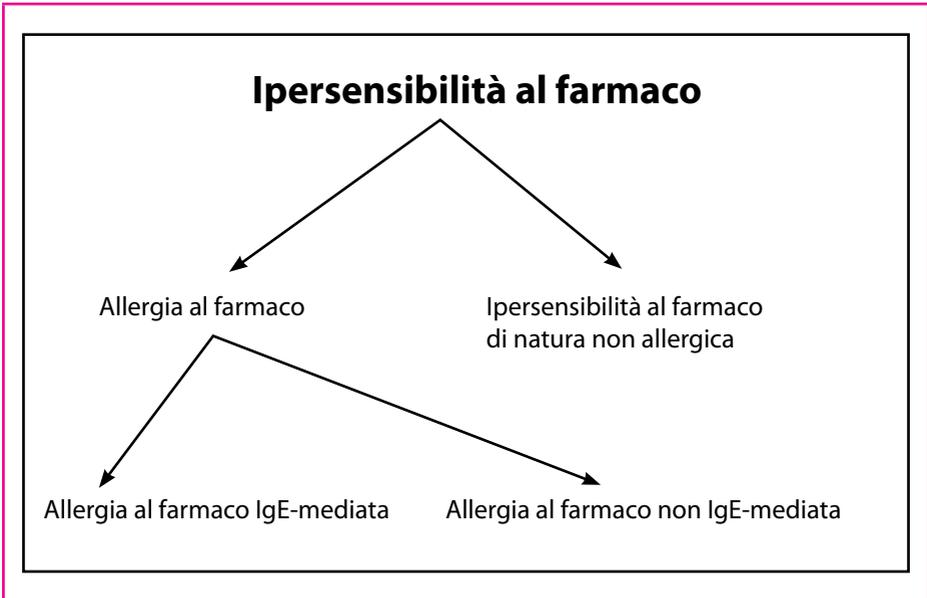
Tra le RAF di tipo "B" sono comprese le reazioni da ipersensibilità Allergica, a loro volta distinte in:

- a. reazioni allergiche** (in cui è possibile individuare un meccanismo immunologico alla base) e che possono essere:
 - IgE-mediate
 - non IgE-mediate;
- b. reazioni di tipo non allergico**, per le quali non sono stati dimostrati meccanismi immunologici alla base (Tabella 1).

In base al tempo di comparsa dei sintomi le RAF vengono classificate in:

- **immediate**, se si verificano entro un'ora dall'assunzione dell'ultima dose del farmaco;
- **non immediate**, se si verificano dopo un'ora dall'assunzione dell'ultima dose del farmaco.

Tabella 1. Classificazione delle RAF



Tale suddivisione non è netta poiché sono possibili reazioni immediate (orticaria), che si verificano oltre un'ora dopo l'assunzione dell'ultima dose del farmaco, e reazioni ritardate accelerate (esantema), che si verificano entro le prime ore dall'assunzione del farmaco.

Il processo di attivazione del sistema immune specifico, che genera memoria immunologica e attiva i meccanismi effettori umorali e dell'immunità cellulare, inizia con la presentazione dell'antigene ai linfociti T. Nel caso di alcune RAF i segnali T-attivatori possono essere generati direttamente dal farmaco o dai suoi metaboliti, bypassando le cellule presentanti l'antigene. Una volta avviata la reazione, il sistema immunitario può reagire virtualmente con ognuno dei meccanismi effettori a sua disposizione (Tabella 2).

Le RAF IgE-mediate si manifestano come orticaria-angioedema, rinite, congiuntivite, broncospasmo, fino al quadro dello shock anafilattico. Le RAF non IgE-mediate, a seconda del meccanismo immunologico coinvolto, si possono manifestare come rash maculo-papulari, morbiliformi, meno frequentemente vescicolari-bollosi (Tabella 3).

Tabella 2. Classificazione delle reazioni allergiche a farmaci secondo Gell e Coombs (modificata)

	Tipo di risposta immune	Meccanismo d'azione	Segni/sintomi	Legame del farmaco	Tipo cellulare
Tipo I	IgE	Degranulazione dei mastociti	Orticaria, anafilassi	Covalente	B/Ig
Tipo II	IgG e FcR	Lisi cellulare FcR dipendente	Discrasia ematica	Covalente	B/Ig
Tipo III	IgG/ C o FcR	Deposizione immunocomplessi	Vasculite	Covalente	B/Ig
Tipo IV a	Th1 (IFN-gamma)	Attivazione monociti	Eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IV b	Th2 (IL4/IL5)	Flogosi eosinofilia	Rash maculopapulare o bolloso	Covalente e non covalente	T
Tipo IV c	Linfociti TC (perforine e Granzyme B)	Killing CD4 o CD8 mediato	Rash maculopapulare o bolloso, pustoloso; eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IV d	Linfociti T	Attivazione e reclutamento neutrofilii	Rash, pustoloso	Covalente e non covalente	T
Tipo IV c	Linfociti TC (perforine e Granzyme B)	Killing CD4 o CD8 mediato	Rash maculopapulare o bolloso, pustoloso; eczema	Covalente e non covalente	T
Tipo IV d	Linfociti T	Attivazione e reclutamento neutrofilii	Rash, pustoloso	Covalente e non covalente	T

Tabella 3. Principali quadri clinici e meccanismi attribuibili alle allergie a farmaci.

TIPO	REAZIONE LIEVE	REAZIONE GRAVE	TEMPO DI COMPARSA E DI INSORGENZA
Immedieate			
I. IgE-mediata	Orticaria/angioedema	<ul style="list-style-type: none"> • Edema laringeo • Broncospasmo • Anafilassi 	1-6 ore a seconda dei farmaci
Non immedieate			
I. IgE-mediata	Orticaria/angioedema		Dopo 1 ora dall'assunzione
II. IgG e complemento		<ul style="list-style-type: none"> • Anemia, agranulocitosi, trombocitopenia • Autoimmunità (LES, pemfigo) • Reazione d'organo 	Citopenia: 5-15 di dall'inizio della terapia
III. da immunocomplessi IgG, IgM e FcR		<ul style="list-style-type: none"> • Malattia da siero (MS) • Vasculite, orticaria • Reazione d'organo 	<ul style="list-style-type: none"> • MS: 7-8 di • Vasc-irt: 7-21 di
IV a. Th1 (IFN gamma)	Eczema da contatto		1-21 di
IV b. Th2 (IL4 e 5)	Esantema maculopapulare (EM)	<ul style="list-style-type: none"> • DRESS/DIHS, reazione d'organo 	EM: 1- diversi giorni DRESS: 2-6 settimane
IV c. Cellule T citotossiche	Esantema maculopapulare	<ul style="list-style-type: none"> • SYS/TEN, reazione d'organo • Esantema bolloso/pustoloso • Eritema multiforme 	1-2 di SYS/TEN: 4-28 di
IV d. Cellule T IL8 (CXCL8)	Eritema fisso	<ul style="list-style-type: none"> • AGEP, reazione d'organo 	1-2 volte al di (a volte più lungo)

Nel bambino i farmaci che più frequentemente provocano reazioni da ipersensibilità sono gli antibiotici (in particolare i beta-lattamici), i FANS e i farmaci usati durante il periodo peri operatorio; altri farmaci quali antiepilettici, antitumorali, eparina, insulina, protamina, farmaci polipeptidici, i mezzi di contrasto radiografico e i biologici (anticorpi monoclonali) possono comunque determinare reazioni da ipersensibilità.

Principali quadri clinici

Esantema maculo-papulare (Maculo-Papular Exantem, MPE)

Rappresenta la manifestazione clinica più frequente e meno grave tra le RAF, appartenente alle reazioni allergiche non IgE-mediate. Si tratta di un esantema maculo-papulare, rash cutaneo di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro sei ore dall'ultima somministrazione del beta-lattamico (Figura 1). Il ritardo nella comparsa dell'esantema rispetto all'introduzione del farmaco costituisce uno dei fattori che rende difficile la diagnosi differenziale con un'eruzione virale. Inoltre, le caratteristiche dell'eruzione allergica e di quella virale sono spesso sovrapponibili, basti pensare alle manifestazioni orticarioidi in corso di infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) o all'eruzione morbilliforme da trimetoprim-sulfametossazolo (Figura 2).

Un altro elemento da tenere in considerazione è rappresentato dall'interazione tra antibiotico e alcune malattie virali: ad esempio l'infezione da EBV e aminopenicilline o l'infezione da HIV e cotrimossazolo. In questi pazienti la frequenza degli esantemi maculo-papulosi è 10-50 volte maggiore di quella presente nella popolazione generale, come se il meccanismo immunologico che attiva la reazione cutanea al farmaco sia favorito dalla stessa infezione virale.

Le sospette allergie ad antibiotici manifestatesi con solo rash maculo-papulare in età pediatrica vengono confermate solo nel 3% dei casi. L'abuso di antibiotici in corso di infezioni virali può, pertanto, facilitare l'errata diagnosi di allergia al farmaco (Figura 3).

Unica terapia da attuare è la sospensione del farmaco e l'invio del paziente a un Centro esperto in allergia ai farmaci per eseguire un workup allergologico.

Figura 1



Figura 2



Figura 3



Eruzione fissa da farmaco (Fixed Drug Eruption, FDE)

Rappresenta una reazione allergica non IgE-mediata da farmaco, non grave, la cui caratteristica è il continuo ripetersi dell'eruzione eritematosa o bollosa sempre nello stesso distretto cutaneo. Il ripetuto danno epidermico, in particolare dello strato basale, spiega l'abbondante deposizione di melanina nel derma e il caratteristico colore bruno-nerastro intensamente pigmentato delle macule.

La placca si presenta di forma variabile, in genere nummulare, di dimensioni di alcuni centimetri, a limiti non molto netti, solitamente asintomatica. Inizialmente può apparire molto congesta, con un colore che è stato paragonato al mercurocromo, ma con una sfumatura centrale blu cobalto; l'aspetto congesto sbiadisce in pochi giorni, ma la pigmentazione bruno-violacea può rimanere per molte settimane e anche parecchi mesi, soprattutto in chi ha la pelle scura; la riassunzione del farmaco offendentente determina la riaccensione della lesione e l'espressione molto rapida delle caratteristiche della precedente fase acuta.

Vi è inoltre un'altra caratteristica peculiare dell'eritema fisso da farmaci che è la predilezione per alcune sedi: infatti, sebbene il tronco e gli arti siano una localizzazione molto frequente vi sono sedi che sembrano particolarmente interessate da questo tipo di reazione cutanea che sono i genitali, la mucosa orale, compresa la lingua (con possibili erosioni), le labbra, la zona periorale e perigenitale (Figura 4).



Figura 4

Sindrome da ipersensibilità a farmaci (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome, DHIS-DRESS)

È una forma severa di RAF non IgE-mediata, che può insorgere dopo 2-6 settimane dall'inizio dell'assunzione del farmaco (in media 21 giorni). Si ritiene trattarsi di un'immunoreazione di tipo IV b che coinvolge, quindi, le cellule Th2 e, in particolare, la produzione di IL4 e 5. Le molecole più spesso incriminate sono gli anticonvulsivanti e le sulfonamidi. I segni clinici sono rappresentati da febbre, malessere generale, edema del volto e periorbitale, linfadenopatia e faringite (sindrome simil-mononucleosica). Il rash compare come un eritema maculare o come un esantema morbilliforme che interessa volto, parte superiore del tronco e radici degli arti e può evolvere in una eritrodermia (Figura 5). Il coinvolgimento sistemico può essere più o meno grave e interessare vari organi (Tabella 4), condizionando la terapia da effettuare una volta individuato il farmaco responsabile e averne interrotta l'assunzione.



Figura 5

Tabella 4. Coinvolgimento sistemico nella sindrome da ipersensibilità a farmaci

Fegato	<ul style="list-style-type: none"> • Epatite solitamente anitterica • Epatite necrotica fulminante
Reni	<ul style="list-style-type: none"> • Ischemia da ipotensione o ipoperfusione • Nefrite interstiziale
Polmoni	<ul style="list-style-type: none"> • Polmonite interstiziale di grado variabile • Sindrome da distress respiratorio • Vasculiti del circolo polmonare
Cuore	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardite (segni di pancardite all'ECG)
Muscoli	<ul style="list-style-type: none"> • Miosite
Sistema nervoso centrale	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalite • Meningite asettica
Sistema emopoietico	<ul style="list-style-type: none"> • Ipereosinofilia • Linfocitosi atipica • Leucopenia • Agranulocitosi • Anemia emolitica Coombs-negativa • Anemia aplastica • Ipogammaglobulinemia • Reazione leucemoide
Altri	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidite autoimmune • Pancreatite • Epididimite

Eritema polimorfo (EP), sindrome di Steven-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET)

Queste tre patologie sono considerate RAF correlate a un'immunoreazione non IgE-mediata di tipo IV c con coinvolgimento di cellule T citotossiche. Ancora oggi si discute sulla possibilità che esse rappresentino i diversi gradi di una stessa malattia o che siano tre distinte entità cliniche. Queste patologie possono essere messe in relazione anche con agenti infettivi, in particolare virus *Herpes simplex* e *Mycoplasma pneumoniae*.

Eritema polimorfo: si manifesta, in genere, in un arco di tempo di 12-24 ore dall'assunzione del farmaco ed è usualmente autolimitante e benigno. Sulla base dell'estensione delle lesioni e dell'interessamento muco-cutaneo viene suddiviso in una forma *minor* e una *major* che, in sostanza, corrisponderebbe alla SSJ. Circa una settimana prima dell'eruzione possono esserci sintomi prodromici come malessere, iperipressia, cefalea, rinorrea e tosse. L'eruzione è caratterizzata da elementi eritemato-papulosi di colore rosso acceso, isolate o confluenti in chiazze a contorni policiclici, con una tipica estensione centrifuga; al centro appaiono appiattite e violacee, tipicamente "a coccarda" e possono assumere un aspetto vescicolo-bollosa (Figura 6).

Le lesioni, bilaterali e simmetriche, si localizzano perlopiù su superfici estensorie delle estremità, dorso delle mani, volto e in regione palmo-plantare; possono, inoltre, essere coinvolte le mucose: in questo caso l'eritema e l'edema vengono subito seguiti da erosioni intensamente dolorose.

L'EP si risolve spontaneamente in circa 5-15 giorni se viene interrotta l'assunzione del farmaco.



Figura 6

Sindrome di Steven-Johnson (SSJ): in questa sindrome le manifestazioni cutanee, simili a quelle dell'EP, si associano a evidente interessamento delle mucose (orale, congiuntivale, genitale, anale) e compromissione dello stato generale (iperpiressia, artralgie, astenia, complicanze broncopolmonari, renali, gastrointestinali e soprattutto oculari). Le lesioni mucosali danno subito origine a erosioni o ulcerazioni superficiali ricoperte da un indulto fibrinoso e da croste ematiche che precedono di circa 1-2 giorni l'eruzione cutanea. Nuove lesioni continuano a comparire per circa 6 settimane e si risolvono in tempi più o meno lunghi a seconda della gravità. Può persistere per mesi un'iperpigmentazione diffusa (Figura 7). Si tratta di una reazione caratterizzata da ampia necrosi dei cheratinociti, determinata dalla azione dei linfociti T citotossici con attivazione dei recettori di apoptosi (FAS e FAS ligando).



Figura 7

Necrolisi epidermica tossica (NET) o sindrome di Lyell: è preceduta da segni prodromici aspecifici; compare, quindi, a distanza di 24 ore un rash morbilliforme o un eritema maculare che diventa in breve tempo generalizzato, su cui insorgono bolle rapidamente estensive con ampi distacchi epidermici. Nella TEN c'è un interessamento della superficie cutanea superiore al 30%. Il segno di Nikolsky (distacco dell'epidermi-

de in seguito alla pressione laterale, eseguita con un dito) è indicativo della TEN. Lo stato generale è notevolmente compromesso, con il rischio di terribili complicanze oculari, polmonari, ematologiche, renali. Nel 25-50% dei casi può sopraggiungere l'*exitus* per sepsi, collasso cardiocircolatorio o squilibri idroelettrolitici, nonostante una precoce terapia di supporto e l'immediata sospensione del farmaco (Figura 8).



Figura 8

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP): è una rara RAF non IgE-mediata in cui è implicata un'immunoreazione di tipo IV d. Essa è caratterizzata da improvvisa insorgenza di iperpiressia e rash scarlattiniforme, localizzato inizialmente al volto e alle pieghe, che rapidamente da origine a eritema diffuso seguito dalla comparsa di numerosissime lesioni pustolose sterili, superficiali e non follicolari. I pazienti possono lamentare prurito o bruciore. La risoluzione è spontanea, entro 7-10 giorni, e viene preceduta da una fase desquamativa. Si può associare leucocitosi, eosinofilia, ipocalcemia, insufficienza renale e ulteriori manifestazioni cutanee a tipo EP o vasculitiche (Figura 9).

In tutte le RAF non IgE-mediate è controverso l'impiego di corticosteroidi sistemici.



Figura 9

Bibliografia

1. Johansson SGO, Hourihane OB, Bousquet J et al. Position Paper, a revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
2. Giuseppe Fabrizi. *Dermatologia pediatrica*. Masson 2003.
3. Franceschini F, Caimmi S, Caffarelli C et al. Le reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici. *RIAP* 05-06/2012, p.32-42
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 69(2014) 420-437.
5. Guida pratica sulle allergie SIPPS-SIAIP. Pagine 87-97. Dicembre 2015
6. Mori F, Montagnani C, Tersigni C et al. Reazioni in corso di assunzione di antibiotici: tra infezioni e allergia. *Area Pediatrica*. Vol.16, n.3. Luglio-Settembre 2015.
7. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM et al. Report from the National Institute of allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:262-71.

Impetigine

La colonizzazione microbica della cute e degli annessi avviene rapidamente subito dopo la nascita e rappresenta la microflora stabile costituita da specie batteriche, che rappresentano una barriera nei confronti della colonizzazione di microrganismi estranei e potenzialmente patogeni (microflora saprofitica).

Talvolta batteri patogeni prevalgono e provocano infezioni batteriche della cute: l'impetigine è l'infezione cutanea più comune dell'infanzia ed è dovuta più frequentemente a batteri piogeni Gram-positivi, tra i quali *Staphylococcus aureus* (che è responsabile della maggior parte dei casi) e *Streptococcus pyogenes* β -emolitico di gruppo A (di una parte minore), da solo o in associazione con lo *Staphylococcus aureus*. Inizia sulla cute scoperta ed è caratterizzata dalla comparsa di una singola macula o papula eritematosa che rapidamente evolve a vescicola, prima limpida, poi eventualmente torbida, che rapidamente si rompe, formando croste giallastre mieliceriche, spesso di forma rotondeggiante (Figure 1, 2). Tali lesioni diffondono disordinatamente per autoinoculazione in pochi giorni rendendo più facile la formulazione della corretta diagnosi. Soltanto raramente sono presenti sintomi sistemici quali febbre e astenia. L'impetigine si manifesta specialmente nella stagione caldo-umida, nelle aree più affollate, e in coloro con una igiene ridotta ed è altamente contagiosa, soprattutto nei bambini più piccoli.

Una particolare forma, soprattutto dell'epoca neonatale, è la SSSS (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*), che si manifesta acutamente con febbre, eritema e vescicole che si allargano rapidamente formando delle bolle confluenti, che si rompono per una lisi a livello dello strato granuloso dell'epidermide. Si tratta di una grave malattia causata dalle esotossine dello *Staphylococcus aureus*.

Gli antibiotici topici possono e devono essere utilizzati nel trattamento di infezioni batteriche superficiali di minore entità come l'impetigine. Oltre alla diffusione dell'infezione, nella scelta della terapia più appropriata si deve tener conto delle eventuali preferenze/allergie del paziente, dell'esperienza dell'operatore con vari antibiotici e della resi-

stenza batterica locale sviluppata da alcuni ceppi. Le forme localizzate si curano con impacchi antisettici e con gli antibiotici locali. Tra questi i più indicati sono la mupirocina, che non viene assorbita per via sistemica, non è fotosensibilizzante ed è complessivamente ben tollerata, l'acido fusidico e la retapamulina. In genere bisogna preferire l'uso di antibiotici topici scarsamente sensibilizzanti e che di norma non vengono usati per via generale. La terapia antibiotica sistemica va riservata alle forme diffuse, utilizzando penicilline semisintetiche penicillina-si-resistenti (amoxi-clavulanato) o cefalosporine (cefaclor, cefalexina) o macrolidi di ultima generazione (claritromicina). La SSSS va trattata in ambiente ospedaliero.

Per queste forme di patologie non è utile l'uso del cortisonico per via topica, da solo o in associazione con antibiotico.

Figura 1



Figura 2



