

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Dicembre 2008

numero 10

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Trattamento della dermatite atopica nella popolazione pediatrica

Giorgio Bartolozzi

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini***Indirizzo per corrispondenza:** bartolozzi@unifi.it

La **dermatite atopica** è una delle più comuni affezioni del bambino: la sua prevalenza va dal 10 al 20%.

Una recente pubblicazione sul *Pediatrics* di ottobre 2008 (Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122:812-24) riguarda lo STATO DELL'ARTE. La sua lettura offre considerazioni teoriche e pratiche di grande interesse, anche per chi sia già uso a trattare la dermatite atopica del bambino.

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica della cute, altamente pruriginosa.

Il bambino è colpito da questa affezione circa 10 volte più spesso dell'adulto: ha una prevalenza del 10-20% contro l'1-3% dell'adulto. Nel periodo compreso tra il 1997 e il 2004 i pazienti pediatrici con DA (dalla nascita a 18 anni) hanno richiesto 7,4 milioni di visite, solo negli Stati Uniti.

La malattia colpisce bambini nel primo anno di età nel 60% dei casi e nell'85% sul totale dei pazienti nei primi 5 anni.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA DERMATITE ACUTA

Nonostante un appropriato trattamento della cute e i tentativi di evitare le riprese della sintomatologia, la maggior parte dei bambini presenta una ricaduta e richiede un trattamento farmacologico. Le ricadute, da lievi a moderate, sono caratterizzate da prurito, eritema ed escoriazioni, da papule e lichenizzazione. Le ricadute più gravi si presentano con prurito intenso e persistente, estese lesioni da grattamento, secrezione/croste e lichenizzazione.

In questo caso vengono utilizzate principalmente due classi di **farmaci** (vedi Tabella 4):

- Gli steroidi per via locale
- Gli inibitori della calcineurina (TCI) per via locale

Ambedue queste classi di farmaci inibiscono le risposte infiammatorie, attraverso due diversi meccanismi di azione.

CORTICOSTEROIDI TOPICI

I corticosteroidi topici hanno dominato la terapia della dermatite atopica per più di 4 decenni e hanno portato a un efficace controllo delle riprese della sintomatologia, attraverso la loro azione antinfiammatoria, antiproliferativa, immunosoppressiva e vasocostrittiva. Essi bloccano la liberazione di citochine infiammatorie e agiscono su una varietà di cellule immuni, inclusi i linfociti T, i monociti, i macrofagi, le cellule dendritiche e i loro precursori.

Secondo la classificazione statunitense i corticosteroidi topici si suddividono in gruppi sulla base della loro potenza vasocostrittiva: dalla classe I (la più potente) alla classe VII (la meno potente). Nella classe I è posizionato il clobetasol propionato allo 0,05%, che è circa 1800 volte più potente dell'idrocortisone, unguento all'1%, che appartiene alla classe VII. Esistono ovviamente altri fattori che influenzano la risposta terapeutica, quali la barriera cutanea, la sede interessata, l'estensione della malattia, l'età del paziente, l'uso dell'occlusione, la quantità di steroide applicato e la durata del trattamento. Tuttavia la classificazione proposta si correla bene con l'efficacia clinica e fornisce una ragionevole guida per la valutazione potenziale degli eventi avversi.

Fra gli **effetti avversi locali** vanno ricordate:

- Atrofia cutanea
- Strie
- Teleangectasie
- Ipopigmentazioni
- Rosacea
- Dermatite periorale
- Acne
- Cataratta
- Glaucoma

Queste lesioni sono più frequenti quando il corticosteroide è usato sul viso, sul collo o sull'inguine.

Sono state riscontrate inoltre **conseguenze**, come la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ritardo di crescita nei bambini e ridotta densità ossea. Il timore nell'uso di steroidi è comune, per cui spesso si assiste a un uso sotto-ottimale dei corticosteroidi.

Classe	Steroidi	Veicolo	Dosaggio e frequenza	Età	Quadro clinico	Durata della prova	Studi sull'asse	Nome italiano
VII	Idrocortisone 1%	Unguento	48,7-232,2 mg/m ² al giorno	3-7 anni	Da moderato a grave	3-10 anni	Non cambiamenti	Locoidon 0,1% crema, unguento
VII	Idrocortisone 2,5%	Unguento	2 volte al giorno		Aperto	4 settimane	Tutto normale	Lenirit 0,5% crema

VI	Alclometazone dipropionato allo 0,05%	Crema	2 volte al giorno		Aperto	3-4 settimane	Tutto normale	Legederm 0,1% unguento
VI	Desonide 0,05%	Idrogel	2 volte al giorno	6 mesi - 6 anni	Da moderato a grave	4 settimane	Normale	-
VI	Fluocinolone acetone allo 0,01%	Olio di arachidi	2 volte al giorno	1,3 mesi - 12 anni	Da moderato a grave / Aperto	4 settimane	Normale	Localyn 0.025% lozione
V	Fluticasone propionato 0,05%	Crema	2 volte al giorno	3 mesi - 6 anni	Da moderato a grave / Aperto	3-4 settimane	2/43 p. con prove anormali	Flixotide 0,05% crema
V	Fluticasone propionato 0,05%	Lozione	2 volte al giorno	3 mesi - 6 anni	Da moderato a grave / Aperto	3-4 settimane	Tutto normale	Flixotide 0,05% unguento
V	Prednicarbate 0,1%	Crema	2 volte al giorno	4 mesi - 12 anni	Da moderato a grave / Aperto	3 settimane	Tutto normale	Dermatop 0,25% crema
IV	Mometasone furoato 0,1%	Crema	1 volta al giorno	6-23 mesi	Aperto	3 settimane	16% p. con prove anormali	Elocon 0,1% crema
III	Fluticasone propionato 0,005%	Unguento			≥ 35% del corpo colpito	3-4 settimane	4 p. con prove anormali	-
III	Triamcinolone acetone 0,1%	Unguento	4 volte al giorno	7 mesi - 8 anni	Grave	6 settimane	Tutto normale	Assocort 0,1% crema
II	Mometasone furoato 0,1%	Unguento	1 volta al giorno	7-24 mesi	Media 39% del corpo colpito	3 settimane	27% p. con prove anormali	Elocon 0,1% unguento
I	Fluocinonide 0,1%	Crema	1-2 volte al giorno	2,6- < 18 anni	Da moderato a grave / Aperto	2 settimane	1-2 di 15-16 pazienti	Topsin 0,05% pomata
I	Clobetasol propionato 0,05%	Lozione	2 volte al giorno	12-17 anni	Da moderato a grave	2 settimane	9 di 14 pazienti con prove anormali	Clobesol 0,05% crema

L'uso esteso dei corticosteroidi nella pratica clinica è confermato anche da numerosi dati ricavati dalle ricerche, che forniscono al pediatra precise raccomandazioni sulla quantità, sulla frequenza e sulla durata della terapia corticosteroidica. Le modalità di uso sono diverse fra gli stessi dermatologi. Alcuni clinici preferiscono iniziare con le preparazioni più potenti per indurre la remissione e passare poi a preparazioni meno potenti, quando la dermatite atopica sia migliorata. Altri preferiscono usare i preparati farmacologici a seconda della gravità della forma.

Una seconda modalità d'intervento usa brevi periodi di trattamento con uno steroide forte, seguiti da un periodo di luna di miele, senza steroidi, durante il quale si usano solo degli emollienti, finché non compare la ricaduta.

Un altro regime di trattamento preferisce un trattamento continuo con preparazioni meno potenti.

D'altra parte è stato visto che l'uso di due applicazioni al giorno non sembra più efficace di una sola applicazione. Infine

recenti considerazioni lasciano al paziente la libertà di usare o meno una preparazione, dopo averlo educato e istruito sull'uso degli steroidi topici.

INIBITORI LOCALI DELLA CALCINEURINA

I due più diffusi inibitori della calcineurina sono il tacrolimus (Protopic: unguento 0,03% e 0,1%), il pimecrolimus (Eli-del: 1% crema): essi sono presentati come alternativi dei corticosteroidi e sono stati approvati dall'AIFA, dall'EMA e dalla *Food and Drug Administration* (FDA). La FDA li ha approvati come agenti di seconda linea per il trattamento a breve termine (non continuo) della dermatite atopica da moderata a grave, in pazienti immunocompetenti in età ≥ 2 anni. Gli inibitori della calcineurina bloccano la produzione e la liberazione di citochine proinfiammatorie dopo attivazione antigene-specifica o non specifica delle cellule T e delle mastocellule.

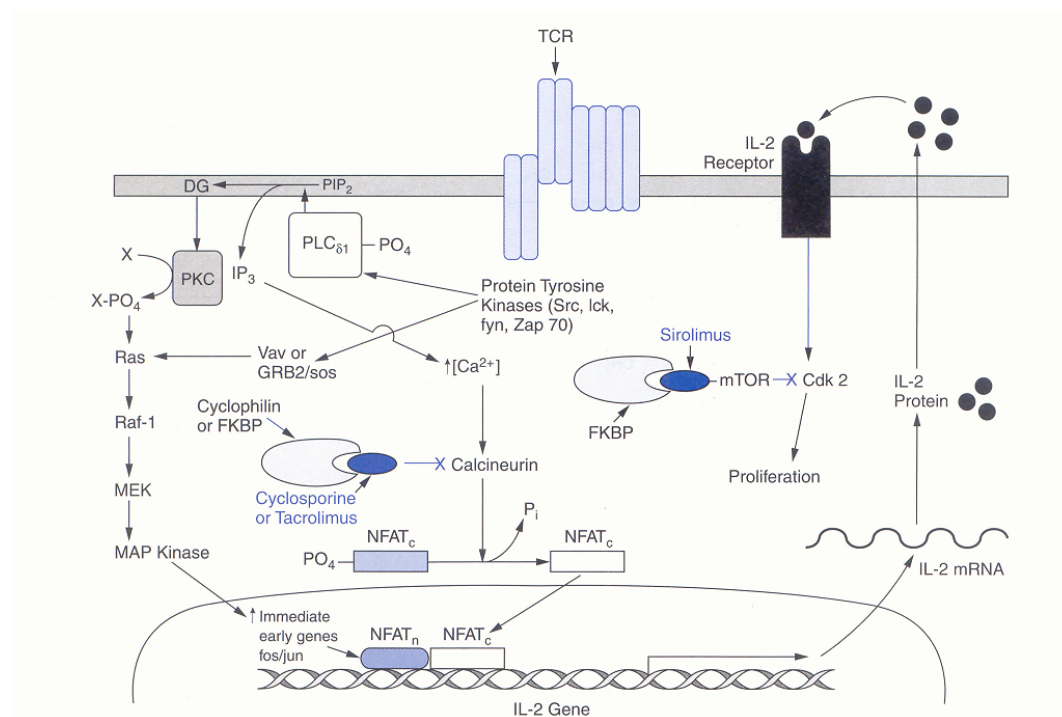


Figura 1. Meccanismi di azione del tacrolimus, della ciclosporina e del sirolimus sulle cellule T. Sia il tacrolimus che la ciclosporina si legano, alle immunofiline (ciclofilina e proteina-legante FK506 (FKBP) rispettivamente) per formare un complesso che si lega alla calcineurina fosfatasi e inibisce la defosforilazione, catalizzata dalla calcineurina, essenziale per permettere i movimenti del fattore nucleare delle cellule T attivate (NFAT), nel nucleo. L'NFAT è necessario per la trascrizione dell'interleuchina 2 (IL-2) e di altre citochine (linfocine), associate alla crescita e alla differenziazione. Il sirolimus agisce in uno stadio più tardivo della differenziazione delle cellule T, a valle del recettore dell'interleuchina 2. Il sirolimus non è indicato nel trattamento della dermatite atopica. (Krensky AM, et al, in Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 11° ed. McGraw-Hill, New York, 2006, pag.1410). TCR = recettore della cellula T.

Dati clinici mostrano che gli inibitori della calcineurina riducono il numero e la gravità delle fiammate da dermatite atopica, estendono la lunghezza del tempo che intercorre fra la loro comparsa, diminuiscono il prurito e gli altri segni cutanei associati. L'incidenza di eventi avversi è generalmente bassa.

Al 1° gennaio 2006 è stato pubblicato un avvertimento della FDA di non usare queste sostanze prima dei due anni di età.

D'altra parte studi clinici hanno messo in evidenza un minimo assorbimento generale, la mancanza d'immunosoppressione sistemica, di modificazioni della risposta d'ipersensibilità di tipo ritardato e dell'associazione col cancro della cute. Gli studi su queste sostanze sono proseguiti ugualmente, ma è stata cambiata l'indicazione, da "terapia di breve periodo, o a intermittenza nel lungo periodo, nel trattamento di pazienti con dermatite atopica da moderata a grave, come uso alternativo delle terapie convenzionali, o nel trattamento di pazienti che non avevano risposto o erano intolleranti alle terapie classiche", con l'indicazione di terapia di seconda

linea per trattamenti di breve durata e non per il trattamento cronico, anche non continuo, della dermatite atopica grave in adulti e in bambini non immunocompromessi, che non avevano risposto alla terapia locale riconosciuta come efficace o per i quali il trattamento classico non era stato ritenuto come consigliabile (bambini ≤ 2 anni)".

Gli inibitori della calcineurina sono particolarmente utili nei pazienti con dermatite atopica nei quali il decorso clinico sia caratterizzato dalla persistenza delle lesioni e/o da frequenti fiammate e che richiedano la continua somministrazione di corticosteroidi topici. Gli inibitori sono anche particolarmente utili nei pazienti con lesioni in aree cutanee sensibili, come intorno agli occhi, al volto, al collo e nell'area genitale, dove è presente un forte assorbimento sistemico e dove c'è il rischio di atrofia cutanea dopo trattamento con corticosteroidi. I dati di sicurezza sull'uso degli inibitori della calcineurina nella popolazione pediatrica si stanno ancora raccogliendo ed essi saranno utili nel futuro per l'uso da parte dei pediatri di questi particolari agenti.

La terza e ultima parte comparirà nel fascicolo elettronico di gennaio 2009.