

Metilprednisolone

nella pratica clinica
ambulatoriale

Ezio Vincenti

Dipartimento Chirurgico di Dolo, Venezia
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Trieste

PREFAZIONE

6-metilprednisolone è stato per la prima volta approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense il 18 maggio 1959. Sono dunque cinquant'anni di storia che segnano il connubio tra questo corticosteroide di sintesi e svariate patologie che ne traggono beneficio. Al pari dei barbiturici, dei beta-lattamici e delle benzodiazepine, anche i corticosteroidi appaiono farmaci di gloriose tradizioni, che di anno in anno sanno trovare nuovi spazi sulla scorta degli avanzamenti biochimico-farmacologici e fisiopatologici che ne precisano meglio proprietà e metodologie d'uso.

Questo libro si propone proprio di rivedere l'utilizzo di 6-metilprednisolone nelle sue varie preparazioni farmaceutiche alla luce della miriade di dati disponibili da studi sperimentali e clinici, che ne suggeriscono impieghi pratici più efficaci e più sicuri. Non intende, tuttavia, essere un condensato esaustivo di informazioni tecniche, una piccola *summa* nella quale trovare risposte complete ai dubbi e alle perplessità terapeutiche. Al contrario, si tratta di un'antologia che, come tale, illustra il fior fiore delle possibilità offerte da una molecola straordinariamente duttile. Ho preferito, in tal senso, privilegiare la filosofia d'uso del corticosteroide in un numero limitato di condizioni patologiche particolarmente esemplificative, piuttosto che svolgere in modo sistematico una materia troppo vasta. Mi sono soffermato, dove mi pareva utile, soprattutto sugli aspetti metodologici della terapia, inseriti nelle particolari caratteristiche della patologia e legati alle modalità indicate da studi convincenti.

Nel 1992, con *"Corticosteroidi e Terapia Intensiva"* (SGE editoriali, Padova), e nel 2001, con *"Protezione d'organo in Terapia Intensiva: i corticosteroidi e le prostaglandine"* (Momento Medico, Salerno), avevo affrontato i punti *"più significativi del panorama fisiopatologico implicato nell'habitat intensivistico, così da essere di supporto alla comprensione dei fenomeni correlati all'uso"* di sostanze votate alla protezione d'organo in pazienti critici. Oggi, questo libro, tralasciando di proposito gli ambiti anestesio-rianimativi e dell'emergenza, volge lo spettro d'interesse alla pratica clinica corrente, tanto ospedaliera quanto – soprattutto – ambulatoriale, ma mantiene la stessa anima, il medesimo spirito speculativo. L'attenzione particolare dedicata al contesto ambulatoriale origina prevalentemente dalla considerazione della tendenza, ormai in atto da anni, di uno spostamento del baricentro sanitario verso la decentralizzazione diagnostica e terapeutica. In tal modo si riducono i costi e si soddisfa maggiormente la richiesta della popolazione di un accesso all'ospedale solo per le patologie acute non trattabili nel territorio. E nel caso in cui, in urgenza, si debba comunque ricorrere al Pronto Soccorso, per esempio per

PREFAZIONE

un attacco d'asma grave, la somministrazione precoce di un'adeguata dose di 6-metilprednisolone è in grado di abbattere il tasso di ricovero da circa il 50% a meno del 20%.

Dunque, a distanza di dieci lustri, 6-metilprednisolone, lungi dall'apparire invecchiato, si rinnova nelle indicazioni e nelle possibilità di trattamento, per fornire un prezioso aiuto ai nostri pazienti, che meritano la massima attenzione non solo per la guarigione o il miglioramento della loro condizione morbosa, ma anche e soprattutto per ottenere una qualità di vita superiore.

Ezio Vincenti

Padova, 3 agosto 2009

SOMMARIO

■	PREFAZIONE	v
---	------------	---

CAPITOLO 1

■	METILPREDNISOLONE E ALTRI CORTICOSTEROIDI: DALLA BIOCHIMICA FARMACOLOGICA ALLA PRATICA AMBULATORIALE	1
	1.1 Generalità	1
	1.2 Nomenclatura	2
	1.3 Nomi comuni	3
	1.4 Biosintesi	4
	1.5 Cortisolo e cortisone	4
	1.6 Controllo della sintesi	5
	1.7 Trasporto degli steroidi	5
	1.8 Metabolismo degli steroidi surrenalici	7
	1.9 Modalità d'azione ed effetti biologici	8
	1.10 Prednisone, prednisolone e 6-metilprednisolone	9
	1.10.1 6-metilprednisolone: dosaggi e impieghi	9
	1.11 Differenze tra i corticosteroidi	10
	1.12 Effetti genomici e non genomici dei corticosteroidi	10
	1.13 Fattore nucleare- κ B (NF- κ B)	13
	1.14 Effetti dei glucocorticoidi	15
	1.15 Effetti antistress	16
	1.16 Effetti antinfiammatori di elevati livelli di cortisolo	17
	1.17 Corticosteroidi e sistema immunitario	17
	1.18 Tossicità dei corticosteroidi	18
	1.19 Corticosteroidi e processi di guarigione	20
	1.20 Vie di somministrazione e preparazioni	20
	1.21 6-metilprednisolone nella pratica ambulatoriale	21
	Bibliografia	22

CAPITOLO 2

■	DERMATOLOGIA	23
	2.1 Pemfigo bolloso	23
	2.1.1 “Sparing-effect” dei corticosteroidi per via endovenosa	23
	2.1.2 “Pulse” therapy o terapia “pulsata” (corticosteroidea)	24

SOMMARIO

2.2	Eritema multiforme maggiore (sindrome di Stevens-Johnson)	25
2.2.1	Infusione di corticosteroidi a boli giornalieri	26
2.3	Terapia “pulsata” endovenosa con metilprednisolone vs trattamento orale convenzionale	26
2.4	Metilprednisolone nel trattamento delle lesioni bollose	27
2.5	Dermatite atopica	28
2.5.1	Terapia topica con corticosteroidi	29
	Bibliografia	31

CAPITOLO 3

■	PNEUMOLOGIA	33
3.1	Asma bronchiale	33
3.1.1	Aspetti fisiopatologici	37
3.2	BPCO riacutizzata	37
3.2.1	Aspetti fisiopatologici	41
3.3	Sarcoidosi	43
	Bibliografia	45

CAPITOLO 4

■	OFTALMOLOGIA	47
4.1	Vie di somministrazione dei corticosteroidi	47
4.1.1	Metilprednisolone	49
4.1.2	Indicazioni, controindicazioni ed eventi avversi	50
4.2	Meccanismo d'azione	50
4.3	Sindrome di Sjögren	51
4.3.1	Metilprednisolone nelle riacutizzazioni	51
4.4	Patologie oculari gravi trattabili con metilprednisolone ad alte dosi sistemiche	52
4.5	Suggerimenti di carattere generale per l'uso di metilprednisolone	54
4.6	Eventi avversi in funzione della via di somministrazione	54
4.6.1	Somministrazione topica protratta	54
4.6.2	Trattamento perioculare invasivo	55
4.6.3	Terapia sistemica	55
	Bibliografia	56

CAPITOLO 5

REUMATOLOGIA	57
5.1 Artrite reumatoide	58
5.1.1 Suggerimenti sulle modalità d'uso dei corticosteroidi	61
5.2 Altri impieghi di metilprednisolone acetato (+ lidocaina)	62
5.3 Osteoartrite	63
5.4 Lupus eritematoso sistemico	64
5.4.1 Rischi derivanti dalla sospensione brusca dei corticosteroidi	66
5.4.2 Terapia composita	67
Bibliografia	68

CAPITOLO 6

NEUROLOGIA	69
6.1 Sclerosi multipla	69
6.1.1 Varianti cliniche	71
6.1.2 Terapia	73
6.2 Miastenia gravis	76
6.2.1 Farmaci e sostanze da evitare o da usare con cautela	77
6.2.2 Terapia	78
Bibliografia	81

CAPITOLO 7

GASTROENTEROLOGIA	83
7.1 Colite ulcerosa	83
7.1.1 Meccanismo d'azione dei corticosteroidi nel tubo digerente	85
7.1.2 Trattamento con metilprednisolone: luci e ombre	88
7.1.3 Somministrazione rettale di metilprednisolone	90
7.1.4 Trattamento a lungo termine	90
7.2 Malattia di Crohn	91
7.2.1 Aspetti biochimico-farmacologici	93
7.2.2 Ruolo di metilprednisolone	95
7.2.3 Eventi avversi degli steroidi nelle IBD	96
Bibliografia	97

La cute rappresenta un campo particolare per l'uso dei corticosteroidi, che possono mostrare "visivamente" tanto la loro indubbia efficacia terapeutica quanto gli eventi avversi, legati questi ultimi a un impiego inadeguato nello spazio, nel tempo, nel veicolo (eccipienti), nella concentrazione e nelle modalità d'applicazione. Va pertanto ricordato che la cute costituisce una sorta di "barometro" facilmente accessibile che consente di valutare gli effetti biologici sia dei corticosteroidi per uso topico sia di quelli somministrati per via sistemica, che possono alterare la fisionomia stessa del paziente, lasciando chiaramente trasparire il trattamento al quale è (o è stato) sottoposto.

■ 2.1 PEMFIGO BOLLOSO

Il pemfigo bolloso (PB) rappresenta la più comune malattia bollosa autoimmune dell'Occidente. I corticosteroidi per os sono considerati il trattamento standard.¹

■ 2.1.1 "Sparing-effect" dei corticosteroidi per via endovenosa

Quando un corticosteroide come metilprednisolone (MP) è indispensabile per il trattamento di una patologia grave come il PB, ma la sua somministrazione prolungata nel tempo può comportare eventi avversi inaccettabili, quando cioè il trattamento in sé, più che l'estensione della malattia, determina una prognosi sfavorevole (com'è il caso del paziente anziano), allora l'attuazione di un regime di trattamento volto al risparmio di corticosteroide riveste particolare rilevanza clinica. Infatti, in pazienti con PB in trattamento con MP per os, Beissert e coll.² hanno ottenuto, grazie all'associazione di un immunosoppressore (come azatioprina o micofenolato mofetile) sin dall'inizio, una remissione completa in tutti i pazienti (in circa 24 giorni con la combinazione MP-azatioprina, in circa 42 con la combinazione MP-micofenolato mofetile). Nel gruppo MP-azatioprina, la dose totale cumulativa di MP è stata in media di 4967 mg, mentre nel gruppo MP-micofenolato mofetile è stata di 5754 mg. In entrambi i gruppi MP 0,5 mg/kg è stato assunto in monosomministrazione giornaliera fino alla cessazione della formazione delle bolle e alla scomparsa delle croste e delle erosioni da un lato, e fino all'avvio della riepitelizzazione dall'altro. La dose di MP è stata quindi ridotta in modo sequenziale di 10 mg ogni 2 settimane fino a raggiungere la dose di 20 mg/die, ridotti successivamente in aliquote di 5 mg ogni 2 settimane fino a 10 mg/die; la riduzione di MP è stata, infine, condotta in ragione di 2,5 mg per volta ogni 2 settimane fino alla dose zero. L'intervallo libero da malattia dopo completa remissione

è stato in media di circa 164 giorni nel gruppo MP-azatioprina e di 126 giorni nel gruppo MP-micofenolato mofetile.

Grazie all'associazione con un immunosoppressore, MP ha potuto essere utilizzato a dosi inferiori a quelle somministrate precedentemente in altri studi (1-1,5 mg/kg).³ Quanto al tipo di steroide, MP si è dimostrato superiore, dal punto di vista terapeutico, a prednisolone nel ridurre le lesioni pruriginose pemfigoidi. Egualmente efficace si è dimostrato il trattamento topico con clobetasolo propionato, un potentissimo agente corticosteroidico che ha controllato la malattia senza indurre un aumento della mortalità; tuttavia, l'applicazione topica di 40 g/die di clobetasolo su una larga superficie corporea per lunghi periodi di tempo risulta associata a una significativa atrofia cutanea specialmente nell'anziano. Poiché la barriera epidermica nel PB e nella cute dell'anziano è compromessa, clobetasolo può penetrare attraverso la cute in quantità significative, tali da indurre pericolosi effetti sistemici.^{4,6}

■ 2.1.2 “Pulse” therapy o terapia “pulsata” (corticosteroidica)

Vi sono pazienti nei quali il PB può occasionalmente presentare una forma altamente attiva resistente al convenzionale trattamento con corticosteroidi per os, o che comunque manifestano significativi eventi avversi dopo un uso prolungato di corticosteroidi orali ad alti dosaggi. In questi casi si può prendere in considerazione la “pulse” therapy, ossia una terapia a giorni alterni. A tale proposito, Chrissomallis e coll.⁷ hanno per esempio adottato, in aggiunta a prednisone orale (in dosi da 0,4-1 mg/kg/die) e a un immunosoppressore (azatioprina o ciclofosfamida), uno schema di trattamento in due fasi: nella prima fase hanno mirato al controllo della criticità al fine di bloccare rapidamente l'estensione e l'aggravamento della malattia, utilizzando MP a giorni alterni mediante infusioni endovenose (e.v.) a un dosaggio di 8-10 mg/kg; nella seconda al mantenimento dei risultati conseguiti con la sola terapia orale, tentando nel contempo di ridurre progressivamente i dosaggi. È stato così rilevato che era necessario un periodo di 2 mesi prima di arrivare a un dosaggio giornaliero di prednisone di 10-20 mg. Il definitivo obiettivo terapeutico è stato quello di mantenere i pazienti liberi da malattia con dosi non eccedenti i 5 mg/die. In 7 degli 8 pazienti trattati, l'ultima remissione ha mostrato una durata variabile da 8 a 86 mesi con una terapia di mantenimento della durata di 1-76 mesi. La terapia “pulsata” può pertanto essere raccomandata come aggiunta al piano di trattamento globale di pazienti con PB molto grave. In particolare, l'infusione a giorni alterni di MP 8-10 mg/kg per 16-20 giorni può essere altrettanto efficace della somministrazione di MP 15 mg/kg/die per 3-5 giorni.

L'opzione “pulsata” di trattamento è stata inizialmente posta in atto in pazienti trapiantati di rene, al fine di ridurre il dosaggio di corticosteroidi normalmente richiesto nel postoperatorio per prevenire il rigetto. Successivamente

tale modalità di trattamento è stata impiegata, tra le varie patologie, anche nella sindrome di Stevens-Johnson, nel pioderma gangrenoso, nell'eritroderma di origine sconosciuta, nel lichen planus generalizzato e nel lupus eritematoso sistemico. Ritornando al PB, il razionale per l'impiego dei corticosteroidi per via sistemica è di guadagnare benefici dai loro effetti antinfiammatori. Infatti, la maggioranza dei pazienti affetti da PB risponde in modo significativo all'impiego precoce della terapia corticosteroidica sistemica. È pur vero che la maggior parte dei pazienti risponde a dosi giornaliere di prednisone di 80-120 mg per os, ma rimane una certa percentuale di pazienti che necessita di un range posologico doppio, correndo così significativi rischi di morbilità e mortalità per un impiego prolungato.

La terapia "pulsata" dovrebbe essere presa in considerazione se, dopo 10-16 giorni di trattamento, prednisone 100-120 mg per os non risulta associato a un significativo miglioramento clinico. Infatti, il rischio di morbilità e di mortalità in pazienti riceventi la terapia "pulsata" è molto più basso rispetto a quello osservato in pazienti trattati per lungo tempo con alte dosi di corticosteroidi per via sistemica.

2.2 ERITEMA MULTIFORME MAGGIORE (SINDROME DI STEVENS-JOHNSON)

L'eritema multiforme maggiore (EMM) è da annoverare tra le reazioni avverse da farmaci (RAF) più comunemente dovute a farmaci di tipo sulfonamidico, come antimicrobici, ipoglicemizzanti orali e diuretici (furosemide), ad antinfiammatori non steroidei (FANS), ampicillina, anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina). Tuttavia, esso può manifestarsi anche in concomitanza di infezioni virali o batteriche. Nell'EMM l'esordio è aspecifico: dopo una decina di giorni dall'inizio del trattamento farmacologico il paziente presenta febbre e accusa faringodinia, bruciore congiuntivale, astenia, che precedono di 2-3 giorni la comparsa di un'eruzione esantematica per lo più morbilliforme. Successivamente insorgono lesioni polimorfosimili a "coccarda", erosioni mucose multifocali e bolle cutanee più o meno ampie. Il segno di Nikolsky (che si osserva strisciando verso l'esterno la cute sana nell'immediata vicinanza di una lesione bollosa del pemfigo, ottenendo uno scollamento della cute) è positivo e i distaccamenti epidermici divengono progressivamente più evidenti e confluenti, tanto da far rassomigliare sempre più il paziente a un grande ustionato. Compaiono febbre elevata, decadimento dello stato generale con coinvolgimento dell'apparato respiratorio, leucopenia, elevazione degli enzimi epatici, alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico, disproteidemia. La mortalità si aggira intorno al 25-30%.⁸ Sebbene i meccanismi eziopatogenetici sottostanti siano ancora oscuri, l'evidenza clinica e sperimentale suggerisce che i soggetti affetti dalla malattia possano

avere una compromessa capacità di detossificare i metaboliti intermedi altamente reattivi, in grado di essere direttamente tossici o di reagire con i tessuti dell'ospite per formare antigeni, evocando una risposta immune (reazione citotossica immune).⁹

■ 2.2.1 Infusione di corticosteroidi a boli giornalieri

Fino agli anni Settanta i corticosteroidi erano considerati farmaci di prima scelta nell'EMM, ma sono stati in seguito messi in discussione, fino quasi all'abbandono, dopo la pubblicazione di studi retrospettivi che hanno suggerito che la loro somministrazione sistemica potesse ritardare la guarigione e aumentare il tasso di complicanze.^{10,11} Tuttavia, nel 1997, confrontando un gruppo di pazienti pediatrici trattato con corticosteroidi con un gruppo di controllo trattato con sola terapia di supporto, Kakourou e coll.¹² hanno ancora una volta constatato l'efficacia di tali farmaci. Nei bambini trattati entro 3 giorni dall'esordio del rash, l'infusione di boli di MP alla posologia di 4 mg/kg/die per una durata media di circa 4 giorni e mezzo ha determinato riduzione significativa del periodo febbrile (in media 4 vs più di 9 giorni nel gruppo di controllo), riduzione del periodo dell'eruzione acuta (7 vs quasi 10 giorni) e minori segni di prostrazione. Inoltre, tutti i bambini hanno riferito di sentirsi meglio quasi immediatamente dopo la prima dose di corticosteroidi. Le complicanze osservate in entrambi i gruppi sono state minime. In conclusione, si è visto che la somministrazione precoce di corticosteroidi può modificare il processo immunologico e controllare favorevolmente il decorso della malattia.

■ 2.3 TERAPIA "PULSATA" ENDOVENOSA CON METILPREDNISOLONE VS TRATTAMENTO ORALE CONVENZIONALE

MP ad alte dosi per via e.v. è stato utilizzato a scopi terapeutici in diversi contesti clinici al fine di evitare le complicanze e gli eventi avversi della terapia glucocorticoidea di lungo termine e per la percezione che le alte dosi di MP possano avere un effetto terapeutico speciale. È possibile che una terapia aggressiva precoce con corticosteroidi conduca a una più rapida riduzione dei corticosteroidi stessi e quindi possa prevenire alcuni degli eventi avversi dose-correlati associati al loro impiego a lungo termine. Parte della letteratura neurologica e reumatologica sulla sclerosi multipla e sulla nefrite lupica suggerisce che MP e.v. abbia effetti terapeutici differenti da quelli di dosi convenzionali di prednisone per os.¹³ Tuttavia, quanto tali affermazioni siano vere è ancora argomento di vivace dibattito. In ogni caso, esiste il razionale per considerare la terapia pulsata una modalità utile in alcuni tipi di patologia. Per esempio, Mignogna e coll.¹⁴ hanno riportato ottimi risultati nel trattamento del pemfigo orofaringeo grave con la somministrazione pulsata di

alte dosi di MP (30 mg/kg il primo giorno e 1 g/die i giorni successivi fino a 5 giorni) effettuata al fine di ottenere una remissione rapida di lesioni mucose estese. Tutti i pazienti trattati con terapia pulsata hanno risposto a MP e.v. con un'evidente riduzione dei segni e dei sintomi della malattia entro 1 settimana dall'inizio del trattamento. La remissione è stata osservata dopo il secondo o il terzo ciclo. I più comuni eventi avversi sono consistiti in flushing e iperglicemia. In casi simili, pazienti trattati con la convenzionale terapia a base di prednisone per os hanno evidenziato un decorso protratto della malattia, che ha richiesto mesi di trattamento glucosteroidico con remissioni non a lungo termine.

Anche se i corticosteroidi per os possono essere efficaci nel trattamento delle malattie autoimmuni gravi, con il loro impiego si deve tuttavia pagare lo scotto di eventi avversi che alla fine ne limitano l'uso: obesità, facies a luna piena, osteoporosi, opacità del cristallino e compromessa riserva di ormone adrenocorticotropo (*adreno-corticotropic hormone, ACTH*).^{15,16}

La terapia pulsata, sebbene potenzialmente dannosa in pazienti cardiopatici e nefropatici, si è dimostrata essere a basso rischio in termini di eventi avversi significativi.^{17,18}

2.4 METILPREDNISOLONE NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI BOLLOSE

Nel trattamento delle lesioni bollose da pemfigo i corticosteroidi in generale, e in particolare MP ad alte dosi, possono indurre i loro effetti terapeutici attraverso più meccanismi d'azione:¹⁹

- inibendo la sintesi di anticorpi;
- sopprimendo l'infiammazione, in particolare la spongiosi eosinofila;
- bloccando l'acantolisi (attività anti-acantolitica) attraverso un effetto farmacologico diretto sui cheratociti, frutto di una complessa azione che include effetti sia genomici sia non genomici sui cheratociti stessi, mediante il coinvolgimento di molecole di adesione come le caderine, proteine transmembrana in grado di legarsi nella parte interna alla placoglobina e alla placofillina.²⁰

L'enigma, ogni giorno sempre meno oscuro, circa l'efficacia dei corticosteroidi nel pemfigo nasce, infatti, dalle seguenti osservazioni:

- sebbene sia possibile mantenere in remissione pazienti con pemfigo usando farmaci immunosoppressori senza steroidi, il trattamento iniziale di questa condizione si fonda sull'impiego di alte dosi sistemiche giornaliere di MP (terapia pulsata);
- le dosi di MP richieste per bloccare le bolle e quelle di mantenimento sono, in molti pazienti, di norma molto più elevate rispetto a quelle ordinariamente utilizzate per controllare altre malattie autoimmuni. Esistono varie

evidenze che corroborano l'ipotesi che le alte dosi sistemiche di MP controllino l'acantolisi attraverso azioni che non sono limitate alle proprietà immunosoppressive, ma che concernono gli effetti diretti anti-acantolitici sui cheratociti;

- sebbene il maggior declino del titolo anticorpale si verifichi 3-4 settimane dopo la somministrazione dei corticosteroidi, le lesioni clinicamente evidenti di solito migliorano molto più rapidamente, in 24-48 ore dall'inizio della terapia pulsata con MP, quando il titolo anticorpale risulta ancora immodificato;
- la somministrazione topica di corticosteroidi (clobetasolo propionato allo 0,05% in crema) può da sola controllare le lesioni cutanee nei casi di media gravità;
- i corticosteroidi alle dosi usate nello stadio acuto dei pazienti con pemfigo mostrano di bloccare l'acantolisi indotta da IgG specifiche in colture di cute prive di linfociti.

Un elegante studio di Nguyen e coll.,¹⁹ condotto proprio al fine di chiarire gli aspetti sopracitati, ha consentito di dimostrare l'esistenza, accanto alle altre classiche proprietà terapeutiche riconosciute ai glucocorticoidi, di una rapida e potente azione specifica anti-acantolitica di MP. Appena l'integrità dell'epidermide è recuperata, ossia quando il test di Nikolsky ricomincia a negativizzarsi, i corticosteroidi possono essere progressivamente ridotti, sebbene altri agenti immunosoppressori siano di norma utilizzati per il controllo a lungo termine della malattia tramite i loro specifici effetti immunologici.

■ 2.5 DERMATITE ATOPICA

La dermatite atopica (DA), definita anche eczema atopico, è una malattia (o meglio una sindrome) cutanea cronica recidivante, geneticamente predeterminata, caratterizzata dall'incrementata capacità a formare reagine (IgE), che in modo predominante interessa l'età infantile fino a quella adolescenziale (≤ 16 anni). Tuttavia, la malattia presenta spesso un carattere più grave e persistente nell'adulto rispetto al bambino. Nella DA la cute, di aspetto eczematoso, diviene estremamente pruriginosa e infiammata ed è continuamente sottoposta a lesioni secondarie da grattamento. Questa patologia è notevolmente in aumento, colpisce più frequentemente soggetti di sesso femminile, persiste in oltre il 10% circa dei casi anche dopo la pubertà e si accompagna ad asma bronchiale, rinite e orticaria in oltre la metà dei pazienti. Il decorso è contrassegnato da fasi di acuzie e fasi di remissione. In genere la sintomatologia regredisce verso gli 8-12 anni di età. Fattori multipli possono scatenare o peggiorare la DA, come la secchezza della cute, le allergie stagionali, l'esposizione a saponi e detersivi, il clima freddo. Da un punto di vista fisiopatologico,

la DA può essere considerata l'espressione di aberrazioni immunologiche poligeniche e fenotipiche potenzialmente capaci di produrre uno spettro di reazioni infiammatorie in vari tessuti e organi, scatenate da cellule effettrici Th1/Th2 in rapporto inverso. Infatti, la predominanza Th2:

- produce IgE;
- attrae eosinofili con recettori specifici ad alta affinità per le IgE;
- comporta il rilascio di interleuchina (IL)-5, IL-4 e IL-13.

Anche l'incremento dei basofili e dei mastociti è una caratteristica tipica della DA ed è indotto dalla liberazione di IL-3, che aumenta anche eosinofili e IgE. Senza le aberrazioni immunologiche non vi è né atopia né predisposizione genetica.

Quanto al prurito, che è il sintomo più fastidioso e irritante, non si tratta solo di un abbassamento di soglia, ma anche il risultato di un'innata e alterata percezione di una blanda stimolazione meccanica elaborata non come tocco, ma come sensazione pruriginosa scatenante il grattamento. Nell'ambito fisiologico il prurito dovrebbe essere una sensazione di bio-allarme che serve a identificare e rimuovere i parassiti e gli agenti irritanti negli strati superficiali della cute e delle mucose. È mediato da mastociti e cheratociti che producono e rilasciano un certo numero di mediatori; tuttavia, possono essere coinvolte anche alterazioni nella distribuzione e nel numero di fibre afferenti primarie nell'epidermide. Quando però persiste e induce un continuo grattamento, è fonte di un circolo vizioso talora straziante.

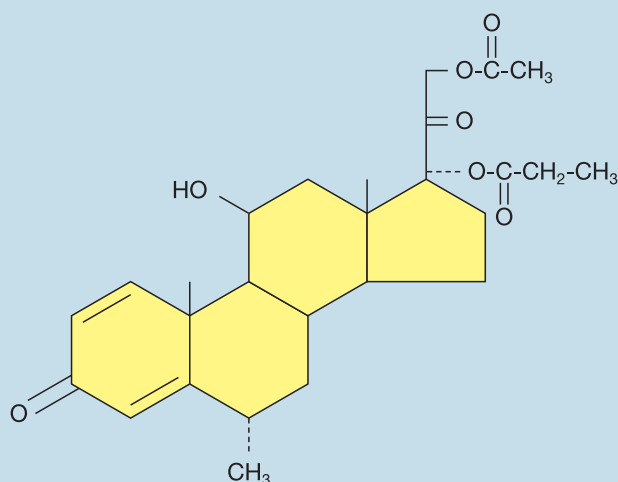
■ 2.5.1 Terapia topica con corticosteroidi

Il trattamento della DA si basa in genere sull'abolizione dei fattori trigger, come prodotti chimici aggressivi o, in ogni caso, distruttivi del film fosfolipidico che protegge fisiologicamente la cute creando una barriera. Il primo obiettivo è quindi quello di impedire nuove aggressioni e di proteggere meccanicamente la cute con prodotti emollienti; il secondo è la riduzione dell'acuzie e la prevenzione/terapia delle recidive. In tal senso sono state dimostrate l'efficacia e la sicurezza della terapia corticosteroidica topica, a condizione che si applichino scrupolosamente i dosaggi più appropriati con una tempistica razionale, per evitarne o ridurne gli eventi avversi. Metilprednisolone aceponato (MPA) è un corticosteroide (**Fig. 2.1**) con proprietà fortemente vasocostrittive e con potente capacità di legame al recettore glucocorticoide, ma nel contempo dotato di rapida clearance metabolica.

MPA topico ha dimostrato un basso tasso di penetrazione percutanea e una bassa incidenza di eventi avversi locali e sistemici.²¹ Recentemente Peserico e coll.,²² dopo il trattamento della fase acuta, hanno studiato l'impiego a lungo termine (16 settimane) di MPA in crema allo 0,1% 2 volte alla settimana, in aggiunta a un emolliente, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con

FIGURA 2.1

- 6-metilprednisolone aceponato (MPA): struttura chimica. La doppia esterificazione a C17 e a C21 aumenta la lipofilia della molecola, facilitandone la penetrazione nello strato corneo della cute.



storia di DA moderata o grave da almeno 2 anni. Endpoint primario dello studio era il tempo alla recidiva della DA; gli endpoint secondari comprendevano il tasso di recidiva e lo stato (gravità) della malattia, la valutazione dell'intensità del prurito e vari score relativi all'estensione e alla gravità dell'eczema nonché alla qualità di vita, inclusa la qualità del sonno. La probabilità di rimanere liberi da recidiva dopo 16 settimane è risultata dell'87,1% nei pazienti trattati con MPA, rispetto al 65,8% del gruppo trattato con il solo emolliente. I pazienti trattati con MPA hanno evidenziato un rischio 3 volte e mezzo inferiore di presentare una ricaduta rispetto a quelli di controllo. Le indicazioni all'uso di MPA associato all'emolliente comprendono, oltre alla DA (eczema endogeno, neurodermite), anche l'eczema acuto esogeno (dermatite allergica da contatto, dermatite irritativa da contatto, eczema nummulare, eczema disidrosico, eczema volgare) e l'eczema seborroico gravemente infiammato. Dopo applicazione topica, MPA inibisce le reazioni cutanee flogistiche e allergiche nonché quelle associate a iperproliferazione cellulare, inducendo così la regressione della sintomatologia obiettiva (eritema, edema, macerazione) e soggettiva (prurito, bruciore, dolore). Al pari degli altri corticosteroidi, anche MPA si lega ai recettori intracellulari per i glucocorticoidi, e questo è chiaramente dimostrato per il principale metabolita, il 6 α -metilprednisolone-17-propionato, che si forma per deesterificazione cutanea. MPA è, infatti, idrolizzato nell'epidermide e nel derma a 6 α -metilprednisolone-17-propionato,

che si lega più saldamente della molecola originaria al recettore per i glucocorticoidi, chiara indicazione di “bioattivazione” cutanea. Dopo essere entrato nel nucleo, il complesso steroide-recettore si lega a sua volta a specifiche regioni del DNA, scatenando così una serie di effetti biologici incentrati soprattutto sulla sintesi della macrocortina, sostanza che inibisce il rilascio dell’acido arachidonico e quindi la formazione dei mediatori dell’infiammazione quali prostaglandine e leucotrieni.

L’azione immunosoppressiva dei glucocorticoidi può essere spiegata con l’inibizione della sintesi delle citochine e un effetto antimitotico non ancora completamente chiarito.

Infine, l’attività vasocostrittiva dei glucocorticoidi deriva dall’inibizione della sintesi di prostaglandine e/o dal potenziamento dell’effetto adrenergico diretto esercitato dall’adrenalina.

Bibliografia

1. Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD002292.
2. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1536-42.
3. Dreno B, Sassolas B, Lacour P, et al. Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfobenzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120(8):518-21.
4. Abma EM, Blanken R, De Heide LJ. Cushing’s syndrome caused by topical steroid therapy for psoriasis. *Neth J Med* 2002;60(3):148-50.
5. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol* 2004;21(5):561-3.
6. Young CA, Williams IR, MacFarlane IA. Unrecognised Cushing’s syndrome and adrenal suppression due to topical clobetasol propionate. *Br J Clin Pract* 1991;45(1):61-2.
7. Chryssomallis F, Dimitriadis A, Chaidemenos GC, et al. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris: long-term follow-up. *Int J Dermatol* 1995;34(6):438-42.
8. Cainelli T, Giannetti A, Rebora A. *Manuale di dermatologia medica e chirurgica*, 3^a ed. Milano: McGraw-Hill, 2004.
9. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994;130(5):598-604.
10. Ting HC, Adam BA. Erythema multiforme: response to corticosteroids. *Dermatologica* 1984;169(4):175-8.
11. Ting HC, Adam BA. Stevens-Johnson syndrome: a review of 34 cases. *Int J Dermatol* 1985;24(9):587-91.
12. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr* 1997;156(2):90-3.
13. Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin* 2000;18(3):437-46.
14. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruoppo E, et al. High-dose intravenous ‘pulse’ methylprednisolone in the treatment of severe oropharyngeal pemphigus: a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2002;31(6):339-44.
15. Lozada F, Silverman S Jr, Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases. *J Am Dent Assoc* 1984;109(2):269-70.
16. Wolverton SE. Glucocorticosteroids. In: Wolverton SE, Wilken JK (eds). *Systemic drugs for skin diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991:86-124.
17. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996;132(12):1435-9.
18. Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy: the ‘big shot’ revisited. *Arch Dermatol* 1996;132(12):1499-502.
19. Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, et al. Pemphigus vulgaris IgG and methylprednisolone exhibit reciprocal effects on keratinocytes. *J Biol Chem* 2004;279(3):2135-46.

20. Luger TA, Loske KD, Elsner P, et al. Topical dermatological therapy with glucocorticoids—therapeutic index. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2(7):629-34.
21. Hatsell S, Cowin P. Deconstructing desmoplakin. *Nat Cell Biol* 2001;3(12):E270-2.
22. Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008;158(4):801-7.

Bibliografia di riferimento

- Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996;135(1):18-9.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346(5):321-7.
- Leussink VI, Jung S, Merschdorf U, et al. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Arch Neurol* 2001;58(1):91-7.
- Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21(2):109-15.
- Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders—a clinical update. *Int J Clin Pract* 2006;60(1):85-92.
- Shahidi-Dadras M, Karami A, Toosy P, Shafiqyan A. Pulse versus oral methylprednisolone therapy in pemphigus vulgaris. *Arch Iran Med* 2007;10(1):1-6.
- Woods JE, Anderson DF, DeWeerd JH, et al. High-dosage intravenously administered methylprednisolone in renal transplantation: A preliminary report. *JAMA* 1973;223(8):896-9.