

**Claudia Virga, Giampiero Girolomoni**

Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

## Corticosteroidi topici in Dermatologia

### Introduzione

La maggior parte dei casi clinici dermatologici che giungono quotidianamente all'osservazione del medico sono rappresentati dalle diverse forme di dermatiti non infettive (ad es. 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 Cinquanta, quando furono per la prima volta introdotti nel mercato, i corticosteroidi topici hanno costituito e costituiscono tutt'ora il cardine delle terapie antinfiammatorie cutanee. L'efficacia terapeutica, associata ad una 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 su come orientarsi nella scelta di fronte a una vasta disponibilità di principi attivi e veicoli, e soprattutto le corrette modalità d'uso.

### Meccanismo d'azione

L'attività antiflogistica dei corticosteroidi topici 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 (Fig. 1)<sup>1</sup>.

### Molecole corticosteroidiche per uso topico

Numerose sono le molecole steroidee attualmente disponibili e hanno una struttura base derivata dall'ormone cortisone e costituita da 17 atomi di carbonio condensati in quattro anelli: modifiche di questo nucleo consentono lo sviluppo di molecole con potenza d'azione ed effetti collaterali differenti. Per convenzione, gli steroidi topici in base alla loro efficacia terapeutica intrin-

seca sono distinti in quattro classi di potenza: classe I (debole), II (media), III (potente), IV (molto potente) (Tab. I). Gli steroidi molto potenti sono molto efficaci, ma presentano un rischio maggiore di effetti collaterali. Pertanto, sono meglio usati per periodi brevi e induzione della remissione. I corticosteroidi con il miglior rapporto rischio beneficio sono quelli di classe III che presentano limitati effetti collaterali e possono essere utilizzati per tempi più protratti (Fig. 2)<sup>2,3</sup>.

### FIGURA 1.

*Meccanismo d'azione degli ormoni steroidei e regolazione dell'espressione di geni pro ed anti-infiammatori.*

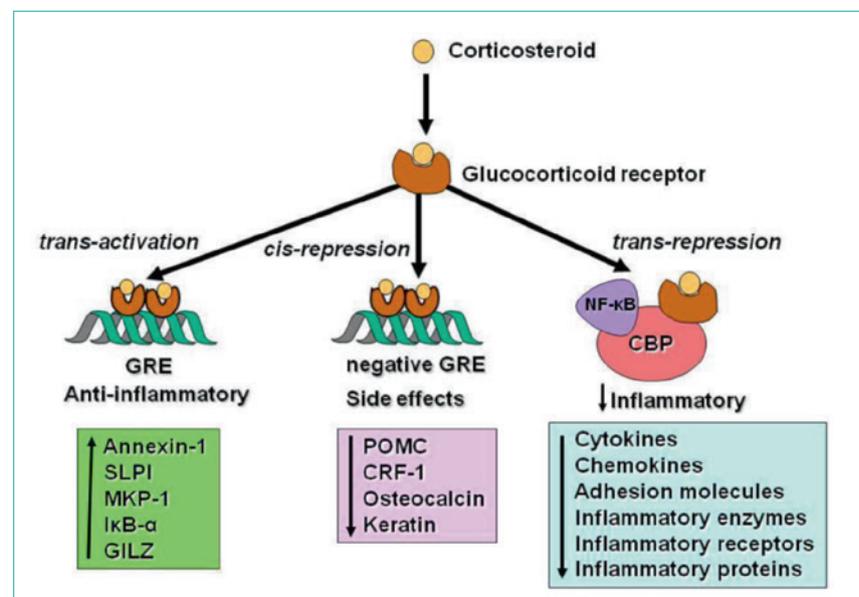


TABELLA 1.

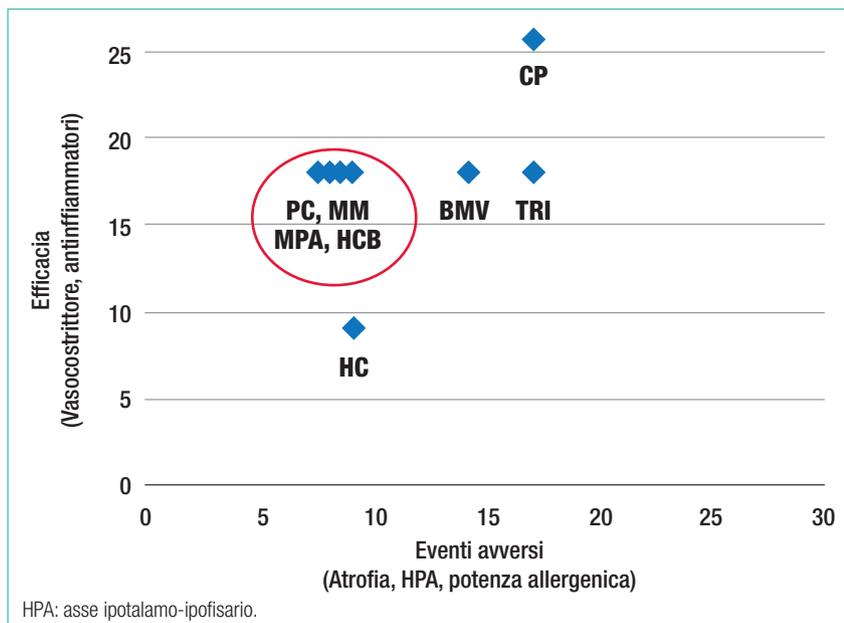
Classificazione semplificata dei corticosteroidi topici.

Debole (classe I)	Idrocortisone acetato	0,5%
Media (classe II)	Metilprednisolone aceponato	0,1%
	Desonide	0,05% e 0,1%
	Fluorocortolone (basecaproato-pivalato)	0,025%
	Betametasona valerato	0,05%
	Difluprednato	0,02%
	Aclometasona dipropionato	0,05% (classe III se allo 0,1%)
Potente (classe III)	Mometasona furoato	0,1%
	Idrocortisone butirrato	0,1%
	Fluticasone propionato	0,05%
	Idrocortisone aceponato	0,1%
	Betametasona 17-valerato	0,1% (classe II se allo 0,05%)
	Betametasona dipropionato	0,1%
	Difluocortolone valerato	0,05% (classe II se allo 0,02%)
Molto potente (classe IV)	Clobetasolo propionato	0,05%
	Difluocortolone valerato	0,3%

FIGURA 2.

Il grafico mostra l'indice terapeutico (efficacia vs probabilità di eventi avversi) dei principali corticosteroidi topici.

Mometasona furoato (MM), metilprednisolone aceponato (MCP), idrocortisone butirrato (HCB) e prednicarbatto (PC) offrono il miglior indice terapeutico rispetto a idrocortisone acetato (HC) che è poco efficace o clobetasolo propionato (CP), triamcinolone acetone (TRI) o betametasona valerato (BMV) che sono associati a un altro rischio di effetti collaterali.



## Scelta della formulazione farmaceutica

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 la potenza farmacologica intrinseca, la sua efficacia terapeutica è influenzata da numerosi fattori<sup>23</sup>, che includono le *condizioni della cute*, quali 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. 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 e lesioni essudanti in assenza di croste e di ipercheratosi marcate, mentre i latti (o 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 si 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 maggiori. 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 è la

maggior abbondanza di unità pilo-sebacee a condizionare una maggior penetrazione. Le molecole ad alta potenza saranno quindi per lo più utilizzate 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 a bassa potenza.

### 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. In genere la quantità di pomata corrispondente all'ultima falange dell'indice è sufficiente per un'area corrispondente a due palmi (Finger Tip Unit), che equivale al 2% della superficie corporea. Nei bambini di età inferiore ai 3-5 anni la dose deve essere dimezzata (Fig. 3). Tuttavia in fase iniziale si possono raddoppiare i dosaggi. 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 ridurre il rischio di effetti collaterali. In genere la terapia non deve essere interrotta bruscamente, ma progressivamente (per esempio a giorni alterni) nell'arco di 7-10 giorni. Possono costituire un'eccezione le dermatiti acute irritative, incluse le punture d'insetto.

È molto utile coprire la parte con una garza (medicazione semplice) o con del cellophane

### FIGURA 3.

*Una Finger Tip Unit (FTU) è sufficiente per trattare un'area d'cute corrispondente al palmo e dorso della mano dita comprese, che equivale al 2% della superficie corporea. Nei bambini di età inferiore ai 3-5 anni dimezzare la dose.*



ne (medicazione occlusiva). La medicazione occlusiva impedisce l'evaporazione dell'acqua dalla cute e aumenta enormemente l'assorbimento dei farmaci garantendo risultati assai più rapidi (Fig. 4). Se è indicato applicare crema emolliente, prima si applica questa e poi il preparato corticosteroidico.

### Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali dei cortisonici topici sono ben conosciuti, per gran parte pre-

vedibili 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<sup>4</sup>. 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 anti-infiammatoria va in parallelo con la potenzialità atrofogenica. Tuttavia il mometasone furoato associa una forte attività anti-infiammatoria a una debole poten-

### FIGURA 4.

*La medicazione occlusiva con cellophane consente un assorbimento maggiore di farmaco e una assai più rapida efficacia terapeutica.*



zialità 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<sup>5,6</sup>. 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, ipertensione arteriosa, diabete mellito, e osteoporosi.

## Corticofobia

Diversi studi hanno dimostrato che ben il 40-50% della popolazione sana e di pazienti con dermatite atopica (o genitori) sono preoccupati o considerano negativamente l'uso dei cortisonici. In particolare, è diffusa l'opinione che gli effetti collaterali siano inevitabili. La corticofobia è generata da pregiudizi e dalla scarsa conoscenza dei più moderni cortisonici. Una maggior dialogo sulla efficacia, modalità e tempi di applicazione, e sul miglior profilo di sicurezza dei preparati moderni aumenta l'aderenza alla terapia, con conseguente miglioramento della efficacia terapeutica e riduzione dei costi<sup>7,8</sup>.

## 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 (visione oggettivo-soggettivo), centrata sul paziente e sulla relazione con il proprio medico, sui sintomi e il vissuto indi-

viduale; e comprende anche il concetto di persistenza, intesa come continuità e soddisfazione d'uso<sup>9-11</sup>. 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<sup>12,13</sup>. Nel caso di terapie topiche la non aderenza è correlata al fatto che spesso si tratta di terapie complicate o poche pratiche, che imbrattano o richiedono molto tempo<sup>14,15</sup>. La disponibilità di molecole corticosteroide potenti ma con un indice di rischio più favorevole in e formulate in veicoli cosmeticamente piacevoli 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<sup>16</sup>:

- considerare il tipo e la sede delle lesioni, e lo stile di vita del paziente;
- limitare l'impiego di topici a superfici inferiori al 5-10% della superficie corporea totale;
- coinvolgere il paziente nella scelta del farmaco e nelle modalità di trattamento;
- limitare il numero di prodotti e la complessità della prescrizione;
- impiegare corticosteroidi topici potenti con miglior indice terapeutico per indurre una remissione rapida;
- prescrivere topici in veicoli con maggior probabilità di accettabilità;
- istruire riguardo la quantità di prodotto da usare e le modalità di applicazione (istruzioni scritte);
- spiegare le diverse fasi del trattamento: induzione e mantenimento;
- verificare che il paziente abbia capito;
- proporre visite regolari.

## Conclusioni

I corticosteroidi topici 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

- 1 Barnes PJ. *Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;120:76-85.
- 2 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.
- 3 Ference JD, et al. *Choosing topical corticosteroids*. Am Fam Physician 2009;79:135-40.
- 4 Hengee UR, et al. *Adverse effects of topical glucocorticosteroids*. J Am Acad Dermatol 2006; 54:1-15.
- 5 Malik M, et al. *Steroid allergy in patients with inflammatory bowel disease*. Br J Dermatol 2007;157:967-9.
- 6 Baeck M, et al. *Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review*. Allergy 2009;64:978-94.
- 7 Zuberbier M, et al. *Use of topical steroids is largely restricted by irrational emotional concerns in both patients and physicians*. Allergy 2008;63:1560-1.
- 8 Belloni Fortina A, Neri I. *Topical steroids and corticophobia*. G Ital Dermatol Venereol 2013;148:651-4.
- 9 Bewley A, Page B. *Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:9-14.
- 10 Zivkovich AH, et al. *Are ointments better than other vehicles for corticosteroid treatment of psoriasis?* J Drugs Dermatol 2009;8:570-2.
- 11 Lee IA, et al. *Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence*. Am J Clin Dermatol 2006;7:231-6.
- 12 Martin SL, et al. *Patients' educational needs about topical treatments for psoriasis*. J Am Acad Dermatol 2013;68:163-8.
- 13 Aviezer H, et al. *Body cues, not facial expression, discriminate between intense positive and negative emotions*. Science 2012;338:1225-9.
- 14 Augustin M, et al. *Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review*. Dermatology 2011;222:363-74.
- 15 Fouéré S, et al. *How patients experience psoriasis: results from a European survey*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:2-6.
- 16 Paul C, Gallini A, Archier E, 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.

## I corticosteroidi topici in dermatologia in pratica

### I corticosteroidi topici sono tutti uguali?

Esistono numerose molecole di corticosteroidi con efficacia anti-infiammatoria molto diversa. Il veicolo (crema vs unguento) condiziona l'assorbimento e la potenza.

### È meglio usare corticosteroidi topici di potenti o deboli?

In genere è meglio usare corticosteroidi potenti in modo da ottenere una remissione rapida e una volta ottenuta la remissione diradare le applicazioni.

### Come vanno applicati i corticosteroidi sulla cute?

I preparati topici vanno applicati sulle lesioni in quantità adeguata e senza massaggiare.

In genere la quantità di pomata corrispondente all'ultima falange dell'indice è sufficiente per un'area corrispondente a due palmi. È utile coprire la parte con una garza (medicazione semplice) o con del cellophane (medicazione occlusiva), che permette un assorbimento maggiore e più veloce.

Nella maggior parte dei casi basta una sola applicazione al giorno, ma all'inizio del trattamento si possono fare più di una applicazione per accelerare la remissione.

### Come si usano corticosteroidi topici nel caso della dermatite atopica o della psoriasi?

Si tratta di malattie infiammatorie cronicorecidivanti.

Nella dermatite atopica è bene ottenere una remissione rapida e poi attuare un mantenimento anche con solo 2 applicazioni alla settimana nelle sedi cutanee critiche.

Nella psoriasi dopo la remissione con i corticosteroidi potenti si può passare a una fase di mantenimento con derivati della vitamina D (ad es. tacalcitolo).

### Quali sono i principali effetti collaterali dei corticosteroidi topici?

Il principale è l'atrofia cutanea che può essere persistente, che tuttavia si produce solo dopo applicazioni molto prolungate di molecole molto potenti.

In genere la potenza anti-infiammatoria va in parallelo con la potenzialità atrofogenica. Tuttavia il mometasone furoato associa una forte attività anti-infiammatoria a una debole potenzialità atrofogenica.

### Come si può affrontare il timore dell'impiego dei corticosteroidi topici?

La corticofobia è spesso generata da una discussione insufficiente sulle differenze tra i vecchi e i nuovi cortisonici, e il modo appropriato di usarli. Informare il paziente (o i genitori) su questi aspetti e istruire adeguatamente su quando, quanto e come applicare preparati topici aiuta a migliorare l'aderenza e a dipanare i timori riguardo l'uso di questi farmaci ancora essenziali.