

Giuseppe Ruggiero

Pediatra; Responsabile Nazionale
Area Dermatologia FIMP

Mometasone furoato per uso topico nelle patologie cutanee in età pediatrica

I corticosteroidi (CS) sono tra i farmaci più utilizzati in medicina e rappresentano in formulazioni topiche un presidio fondamentale nella terapia di diverse forme di patologie cutanee anche in età pediatrica. La disponibilità di diverse formulazioni con profili farmacocinetici e potenze differenti implica una scelta ragionata da parte del pediatra in funzione delle caratteristiche del paziente. Tra i CS topici oggi presenti in commercio, il mometasone furoato si connota per l'elevata potenza e il contenuto rischio di effetti collaterali.

GLI STEROIDI TOPICI

Con la sintesi dell'idrocortisone avvenuta nel 1951 e il successivo sviluppo di veicoli appropriati, i CS topici sono diventati la pietra angolare in commercio nella terapia dermatologica anche in ambito pediatrico, grazie alla loro potente azione di blocco dei mediatori della flogosi e di cellule coinvolte nel processo infiammatorio. La maggior parte delle patologie dermatologiche in età pediatrica è vista dal pediatra, soprattutto dal pediatra di famiglia, pertanto i CS trovano largo impiego nelle patologie dermatologiche frequentemente osservate da questi medici.

La cute dei bambini è particolarmente delicata; nel bambino, infatti, lo spessore della cute è minore rispetto all'adulto: in particolare è più sottile lo strato corneo e appare minore la coesione intercellulare tra le cellule basali e la membrana basale.

Per tale motivo, nel trattamento topico delle dermatopatie in questa età è necessario adottare misure terapeutiche adeguate alle caratteristiche del paziente

pediatrico, scegliendo molecole che abbinino all'efficacia clinica la sicurezza e il gradimento della formulazione da parte del paziente. Le caratteristiche delle formulazioni topiche quali la capacità di idratare la cute, la solubilità del farmaco e il tasso di rilascio del principio attivo possono influenzare la biodisponibilità dello steroide. Piccole modifiche nella struttura chimica possono alterare notevolmente parametri farmacocinetici importanti come assorbimento, tempo di insorgenza di effetti e durata d'azione. Nel corso degli anni sono così state realizzate diverse molecole appartenenti a questa classe farmacologica che si differenziano per la potenza d'azione. Secondo la classificazione europea, utilizzata nel nostro Paese, i corticosteroidi vengono suddivisi in quattro classi di potenza, dai meno potenti della classe I a quelli più potenti della classe IV (Tab. I).

Nelle dermatopatie in cui è opportuno ricorrere ai corticosteroidi topici, l'impiego delle classi più potenti di questi farmaci dovrebbe essere limitato per brevi periodi di tempo alle fasi di acuzie, con applicazioni in aree cutanee più ispessite a livello palmo-plantare e in bambini non troppo piccoli.

Steroidi di media potenza possono essere impiegati per lesioni al tronco e agli arti, mentre quelli meno potenti sono indicati per applicazioni in aree cutanee più delicate come volto, collo, cavo ascellare, inguine e area del pannolino. Per lesioni al cuoio capelluto è opportuna l'applicazione di steroidi topici in lozione. In genere, per un trattamento steroideo topico in età pediatrica, è sufficiente una monosomministrazione

Tabella I.

Classificazione dei corticosteroidi in base alla potenza.

Gruppo I Poco potenti	Gruppo II Moderatamente potenti	Gruppo III Potenti	Gruppo IV Molto potenti
Idrocortisone	Aclometasone dipropionato	Beclometasone dipropionato	Alcinonide
Idrocortisone acetato	Clobetasolo butirrato	Betametasone benzoato, dipropionato e valerato	Clobetasolo propionato
	Desametasone sodio fosfato	Budesonide	
	Desametasone valerato	Desossimetazone	
	Desonide	Diflucortolone valerato	
	Fluocortinbutilestere	Diflucortolone valerinato	
	Idrocortisone butirrato	Fluocinolone acetone	
		Fluocinonide	
		Fluocortolone	
		Fluocortolone caproato	
		Fluticasone propionato	
		Metilprednisolone aceponato	
		Mometasone furoato	
		Prednicarbonato	

giornaliera, sebbene talvolta possa essere utile anche la somministrazione due volte al giorno.

Come unità di misura è convenzionalmente utilizzata la *Fingertip Unit* (FTU), corrispondente a una quantità di prodotto pari all'area del polpastrello del dito indice di un adulto, sufficiente per il trattamento di una superficie estesa quanto due palmi della mano.

Va ricordato che 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 principi attivi applicati localmente. E a parità di molecola, ad esempio, i corticosteroidi in unguento hanno una potenza superiore degli stessi prodotti formulati come creme.

MOMETASONE FUROATO

Tra le diverse molecole steroidee a disposizione del pediatra, il mometasone furoato può e deve essere usato in funzione delle sue caratteristiche farmacologiche. Si tratta di un corticosteroide sintetico potente appar-

tenente al gruppo III della classificazione europea. Grazie al suo marcato effetto antinfiammatorio esplicato con una sola applicazione al giorno e al basso potenziale di indurre atrofia cutanea e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), mometasone furoato è considerato un trattamento da preferire per le patologie cutanee infiammatorie anche in età pediatrica. L'elevata lipofilia e la conseguente bassa solubilità in soluzioni acquose riducono il rischio di effetti collaterali di questo steroide.

Nella scelta di un farmaco topico l'efficacia clinica e la sicurezza di impiego sono parametri di estrema rilevanza, tuttavia un altro aspetto da tenere presente è rappresentato dalla buona accettabilità da parte del paziente delle caratteristiche cosmetiche della preparazione, e le formulazioni in crema a elevato contenuto idrico sono quelle maggiormente gradite dai pazienti. Risulta al riguardo particolarmente interessante la disponibilità di formulazioni di mometasone furoato in crema con una concentrazione di acqua del 50%, notevolmente superiore ad altre formulazioni presenti in commercio.

La formulazione in crema a elevato contenuto idrico (50%) è stata confrontata con altre preparazioni a contenuto acquoso minore in uno studio randomizzato in doppio cieco condotto da Berg et al. in un gruppo di pazienti affetti da psoriasi.

Gli autori hanno rilevato che la formulazione a concentrazione di acqua al 3% conferiva al preparato delle peculiarità poco gradite ai pazienti come un odore più intenso, una texture granulosa con aspetto lucido, con persistenza dopo l'applicazione di un film biancastro, a differenza di quanto si osservava con la formulazione a maggiore contenuto idrico. Da un punto di vista di efficacia, lo studio ha dimostrato come la preparazione arricchita in acqua sia risultata altrettanto valida rispetto a quella a minore concentrazione idrica nella riduzione dello score di severità dei segni della malattia e in termini di effetto antinfiammatorio valutato come effetto vasocostrittore.

In un altro studio sperimentale di confronto fra le due preparazioni di mometasone furoato, ovvero crema A come emulsione di acqua al 3% in olio al 54% e crema B come emulsione di olio all'8% in acqua al 50%, Runnsjö et al. hanno riscontrato un tempo di ritenzione più prolungato con la formulazione a maggiore conte-

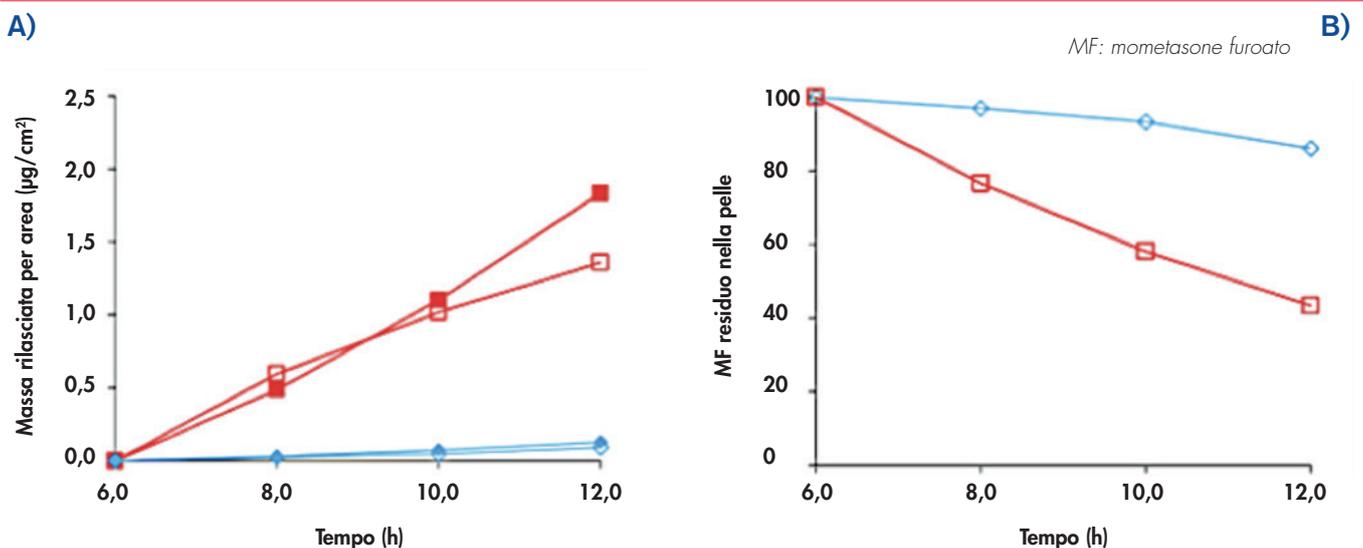
nuto di acqua. L'applicazione della crema a maggiore contenuto acquoso ha determinato un maggiore accumulo di principio attivo nella cute mentre la formulazione a maggiore dispersione in olio si è caratterizzata per una più elevata penetrazione cutanea e una più rapida rimozione di mometasone furoato dalla pelle. Dopo 6 ore dalla rimozione, con la crema A il 57% del principio attivo accumulato era rilasciato dalla cute, mentre con la crema B solo il 14% di mometasone furoato presente nella cute veniva ceduto (Fig. 1).

Lo studio mostra dunque una pronunciata riduzione della quantità di mometasone furoato nella cute dopo rimozione della crema a basso contenuto acquoso che non si osserva dopo rimozione della formulazione a elevato contenuto acquoso. La formulazione di mometasone furoato ad alta presenza di acqua permette pertanto una ritenzione prolungata del principio attivo. Un prolungamento nel tempo di ritenzione cutanea di uno steroide rappresenta una caratteristica positiva poiché da un lato consente una distribuzione più uniforme del principio attivo nel corso del tempo e dall'altro, aspetto ancor più rilevante, riduce l'assorbimento sistemico della molecola.

La formulazione di mometasone furoato a maggiore

Figura 1.

A) Rilascio di mometasone furoato dalla cute dopo applicazione della crema A (quadrati rossi) e della crema B (rombi azzurri). I simboli aperti si riferiscono alla situazione dopo rimozione delle creme a 6 ore dalla loro applicazione, durata complessivamente 12 ore. B) Riduzione media relativa del farmaco dopo rimozione delle formulazioni.



concentrazione di acqua rappresenta dunque una alternativa sicura alle tradizionali formulazioni, comportando un minore impatto a livello sistemico senza perdita di efficacia clinica. Mometasone furoato topico risulta uno dei farmaci più apprezzati e impiegati anche in età pediatrica nelle patologie dermatologiche, quali la dermatite atopica, il lichen scleroatrofico, la dermatite da contatto e la psoriasi. Di seguito vengono ricordate le caratteristiche principali di queste patologie flogistiche.

DERMATITE ATOPICA

La dermatite atopica (DA) è la malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-recidivante più frequente dell'età infantile, ma interessa anche una quota non trascurabile di adulti.

Si tratta di una patologia che ha fatto registrare un incremento nella sua incidenza di 2-3 volte nelle ultime tre decadi e che oggi colpisce il 15-30% dei bambini, con un esordio entro i primi 6 mesi di vita nel 45% dei casi, entro l'anno nel 60% e prima dei 5 anni di età nell'85%.

È caratterizzata da una patogenesi complessa in cui intervengono fattori genetici e ambientali. Un ruolo importante è rivestito dall'alterazione della barriera cutanea associata ad anomalie dell'immunità innata e acquisita con prevalente risposta Th2.

Le manifestazioni cliniche tipiche sono l'eczema, la secchezza cutanea e il prurito.

L'andamento della malattia a fasi alterne comporta la necessità di interventi terapeutici in grado di rispondere alle condizioni cliniche predominanti nei diversi momenti. Quando prevale il quadro di xerosi e di fragilità cutanea, risulta particolarmente importante assicurare una adeguata idratazione della cute con prodotti emollienti; nella fase infiammatoria acuta, in cui vi è una più marcata reazione infiammatoria, è necessario poter contare su trattamenti topici che permettano di controllare la flogosi e ridurre il prurito tipico di questa dermatopatia. I trattamenti topici più efficaci sono quelli a base corticosteroidica (come mometasone furoato), in virtù della loro attività sulle citochine pro-infiammatorie e su diverse popolazioni cellulari del sistema immunitario.

LICHEN SCLEROATROFICO

Il lichen scleroatrofico (LSA) è una malattia cronica atrofizzante della cute e delle mucose, che interessa frequentemente l'area ano-genitale e colpisce prevalentemente il sesso femminile in età adulta, ma può interessare anche l'età pediatrica e i maschi.

È una patologia infiammatoria cutanea che può coinvolgere tutta l'area anogenitale. Molto spesso si vede nelle donne adulte, ma anche le bambine ne possono essere affette.

Probabilmente in età pediatrica è sottodiagnosticato ma dovrebbe essere riconosciuto quanto prima possibile perché un trattamento precoce previene gli esiti cicatriziali.

Ha una eziologia sconosciuta e va trattato quanto prima con l'uso di corticosteroidi topici.

Le lesioni possono essere inizialmente asintomatiche oppure possono causare sensazione di secchezza, fastidio durante la deambulazione, prurito e/o dolore. I farmaci attualmente considerati di prima scelta sono i corticosteroidi topici, tra cui mometasone furoato, mentre sono da considerare di seconda scelta gli immunomodulatori topici.

DERMATITE DA CONTATTO: ALLERGICA E IRRITATIVA

La dermatite allergica da contatto (DAC) è un processo infiammatorio cutaneo che si sviluppa per sensibilizzazione ritardata cellulo-mediata (cioè tipo IV) a seguito del contatto ripetuto con agenti esogeni. Eczemi da contatto si riscontrano soprattutto nella seconda infanzia e durante l'adolescenza, con il sesso femminile maggiormente colpito rispetto a quello maschile e con un interessamento più frequente al volto.

Le lesioni della DAC compaiono nella sede di contatto con l'allergene, situazione che facilita l'individuazione dell'agente scatenante; tuttavia le manifestazioni possono diffondersi anche ad altre aree cutanee e questo talvolta rende la diagnosi più difficile.

Nelle forme acute le lesioni tipiche sono l'eritema, l'edema e la vescicolazione superficiale a contenuto sieroso, che può esitare in ampie erosioni superficiali essudanti.

La sintomatologia prevalente della DAC è il prurito.

La dermatite irritativa da contatto (DIC) 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 reazione flogistica è di norma limitata alla sede di contatto e da un punto di vista sintomatologico, dolore/bruciore equivalgono al prurito.

Il quadro dermatologico comprende un ampio spettro di lesioni cutanee quali eritema, edema, papule, vescicole, bolle, e si contraddistingue per un polimorfismo eruttivo.

Nei primi anni di vita la zona più frequentemente colpita è l'area del pannolino, mentre le mani rappresentano la sede maggiormente interessata nelle età successive. La terapia delle dermatiti da contatto si basa su creme ristrutturanti la barriera cutanea, emollienti/idratanti e steroidi topici.

PSORIASI

La psoriasi rappresenta una patologia di frequente riscontro. Circa un terzo dei pazienti adulti riferisce la comparsa della malattia già in età pre-adolescenziale o infantile, con una prima diagnosi posta in media a 10 anni circa. L'incidenza aumenta poi progressivamente all'avanzare dell'età, fino a raggiungere l'1,2% a 18 anni.

Nel bambino, come nell'adulto, la psoriasi si manifesta con diverse forme cliniche; si manifesta con chiazze eritemato-desquamative localizzate, sulle superfici estensorie degli arti (gomiti e ginocchia), talvolta in forma minima al cuoio capelluto e nelle regioni retroauricolari e ombelicale.

Tuttavia in età pediatrica possono essere presenti forme differenti da quelle classicamente osservate nell'adulto, come la psoriasi da pannolino (*napkin psoriasis*), la psoriasi inversa e quella guttata.

In particolar modo la psoriasi guttata si presenta con elementi rotondeggianti eritemato-desquamativi, di dimensioni inferiori a 1 cm, multipli, localizzati prevalentemente al tronco e alle radici degli arti, spesso secondaria a infezioni batteriche.

Bisogna ricordare che in età pediatrica le lesioni sono meno resistenti al trattamento per cui la maggior parte dei casi di psoriasi nei bambini può essere gestita con

terapie topiche che ricoprono un ruolo centrale e decisamente più rilevante rispetto alle terapie sistemiche. I corticosteroidi (specialmente mometasone furoato) rimangono gli agenti topici più utilizzati come trattamento di prima linea, a cui si affiancano calcipotriolo (derivato della vitamina D).

CONCLUSIONI

La conoscenza delle caratteristiche degli steroidi topici è indispensabile per il trattamento efficace di patologie cutanee pediatriche come quelle prima ricordate. Bisogna rilevare infatti come spesso molti trattamenti risultino insoddisfacenti in termini di risultati a causa di una non adeguata aderenza terapeutica legata sia alle caratteristiche cosmetiche del preparato prescritto sia al fenomeno della corticofobia diffuso tra i genitori di bambini affetti da dermatopatie.

Lo sviluppo di nuove molecole e nuove formulazioni, con profili di sicurezza, di efficacia e di gradimento migliori rispetto alle precedenti in commercio, rappresenta un importante passo in avanti per la risoluzione di queste problematiche. Tra le nuove opzioni topiche a disposizione del pediatra mometasone furoato in formulazione arricchita di acqua si candida pertanto come un punto di riferimento tanto per il clinico quanto per il paziente.

Bibliografia di riferimento

- Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. *Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency*. Br J Dermatol 2011;165:808-14.
- Augustin M, Holland B, Dartsch D, et al. *Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review*. Dermatology 2011;222:363-74.
- Becker K. *Lichen sclerosus in boys*. Dtsch Arztebl Int 2011;108:53-8.
- Berg M, Svensson A, Faergemann J. *A novel formulation of mometasone furoate in psoriasis patients: a multicenter, randomized, double-blind clinical study*. Adv Ther 2013;30:503-16.
- Bieber T. *Atopic dermatitis*. Ann Dermatol 2010;22:125-37.
- de Moll EH, Chang MW, Strober B. *Psoriasis in adults and children: Kids aren't just little people*. Clin Dermatol 2016;34:717-23.
- 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.

- Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia. Il manuale*. Zanichelli, 2015; pp1587-1612.
- Hong E, Smith S, Fisher G. *Evaluation of atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients*. *Pediatr Dermatol* 2011;28:393-6.
- Klufas DM, Wald JM, Strober BE. *Treatment of moderate to severe pediatric psoriasis: a retrospective case series*. *Pediatr Dermatol* 2016;33:142-9.
- Korting HC, Schollmann C, Willers C, et al. *Bioavailability, antipsoriatic efficacy and tolerability of a new light cream with mometasone furoate 0,1%*. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:133-41.
- Lee IA, Maibach HI. *Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence*. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:231-6.
- Michalek IM, Loring B, John SM. *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:205-12.
- Pigatto P, Martelli A, Marsili C, et al. *Contact dermatitis in children*. *Italian Journal of Pediatrics* 2010;36:2.
- 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.
- Runnsjio A, Gari H, Ruzgas T, et al. *Topical administration of mometasone furoate - a combined impedance spectroscopy and in vitro drug diffusion study*. *J Anal Pharm Res* 2015:1:00004.
- Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, et al. *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;30:729-47.
- Zuberbier T, Maurer M, Augustin M. *Use of topical steroids is largely restricted by irrational emotional concerns in both patients and physicians*. *Allergy* 2008;63:1560-1.