



**10° Corso Interattivo  
Dermatologia Pediatrica  
del Mediterraneo**

*Isola di Pantelleria  
30 giugno – 05 luglio 2019*

**Un protocollo terapeutico  
semplificato per l'eczema  
costituzionale**

*Fabio Arcangeli  
Università Marconi, Roma*



# Eczema Costituzionale



- Dermatosi infiammatoria
- Geneticamente determinata
- Decorso cronico-fluttuante
- Attenuazione spontanea
- Non disponibile attualmente una terapia “eziologica”
- *Strategie terapeutiche di gestione*

nelle forme **lievi o moderate**

la sola **terapia locale** è generalmente sufficiente a controllare il decorso della dermatite

non raramente **le forme di maggiore gravità** (eczema intenso e diffuso) sono conseguenti ad un trattamento locale carente o di durata troppo breve



**1**

# **Dermatite Atopica**

**Allergia  
alimentar  
e**

**IgE  
elevate**

**Atopia**

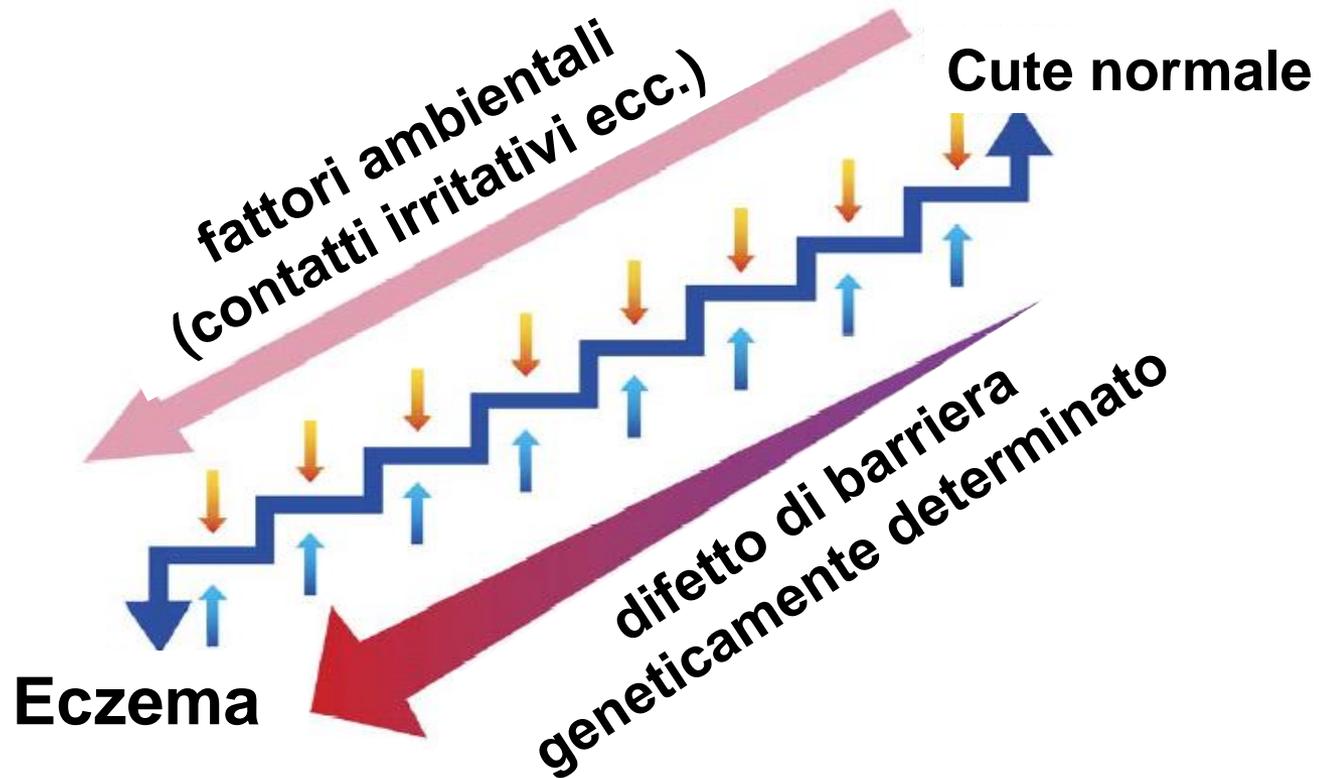
**Diete di  
esclusione**

**Prick test**



- Gli **elevati livelli di IgE** che talora si associano alla dermatite (30-75%) non sono causa della dermatite ma **conseguenza della alterazione della barriera cutanea** in soggetti geneticamente predisposti (*Gould HJ et al. Chem Immunol Allergy 2007*)
- **I geni** mutati che predispongono alla dermatite e quelli mutati che predispongono alle allergie **non coincidono** (*Bieber T. N Engl J Med 2008 / Rogers AJ, et al. J Allergy Clin Immunol, 2007*)





La scansione genomica del DNA ha individuato **geni mutati** che producono **alterazioni strutturali e funzionali della barriera cutanea**

*JACI 2006: 118: 3-21*

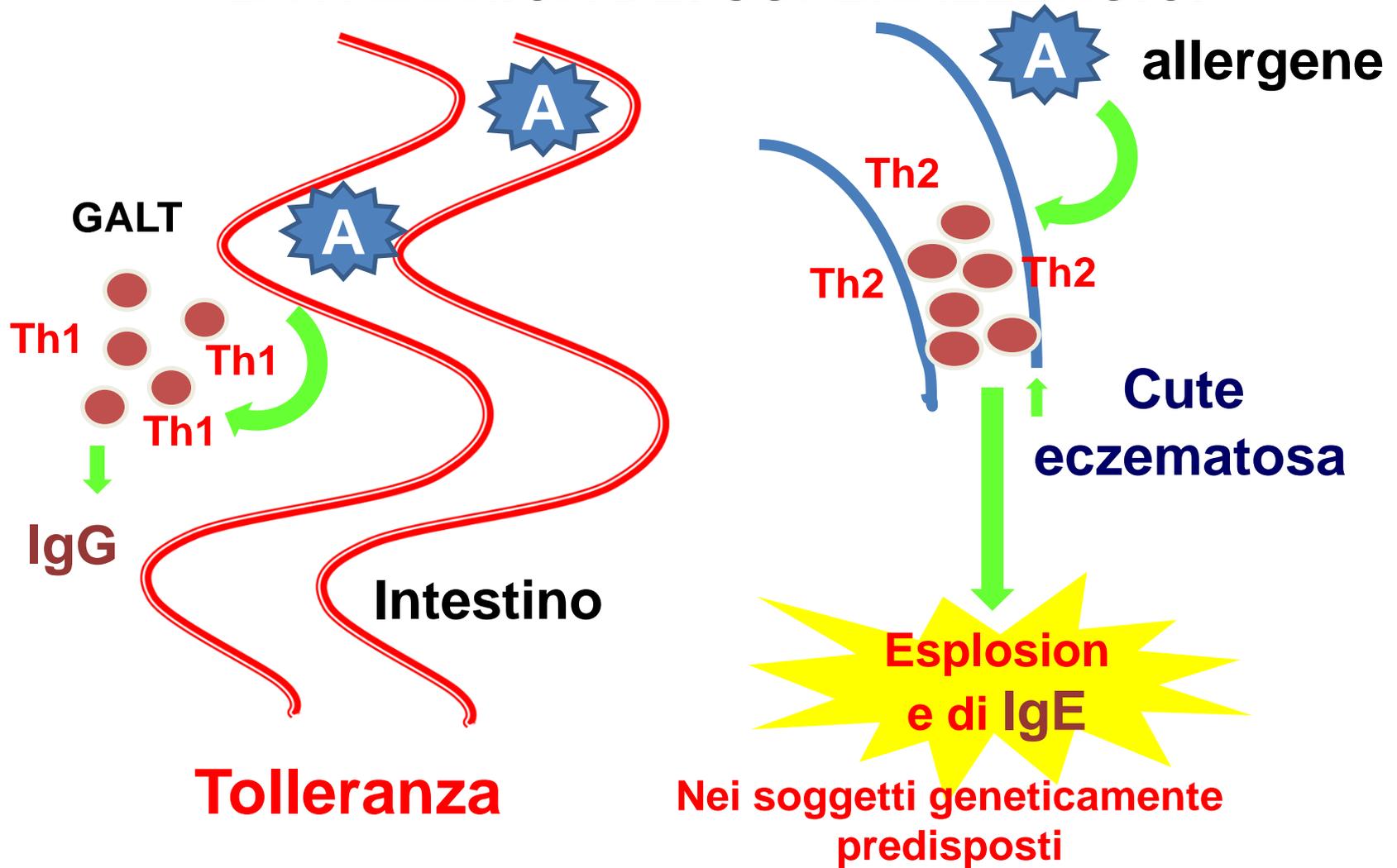
# Epidemiologic risk for food allergy

G.Lack, The J of Allergy and Clin Immuno.2008

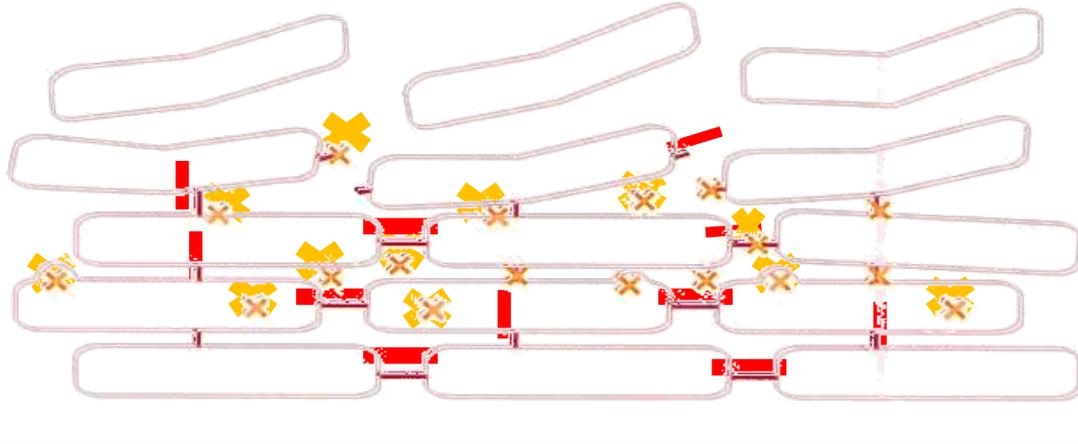
“...sensitization to allergen occur through environmental exposure to allergen through the skin and ... consumption of food allergen induces oral tolerance”.



# LA FABBRICA DEI SUPERALLERGICI



**proteasi**



**strato  
corneo**



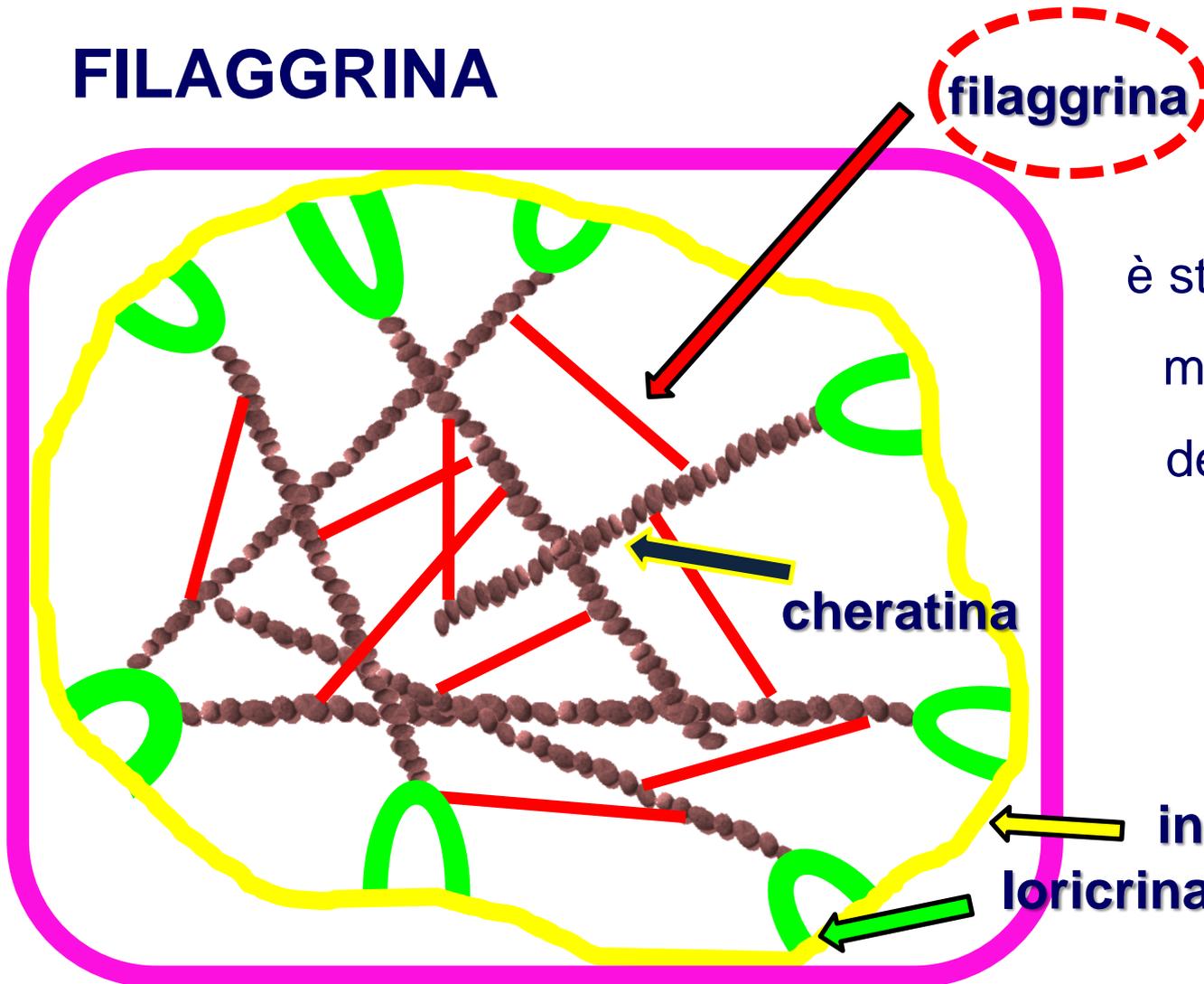
**Proteasi dei  
cheratinociti**



**desmosomi**

eccesso di **proteasi endogene** a cui si aggiungono **proteasi esogene** prodotte dallo Stafilococco e dal Dermatofagoide:  
**riduzione dello strato corneo e compromissione della  
funzione barriera**

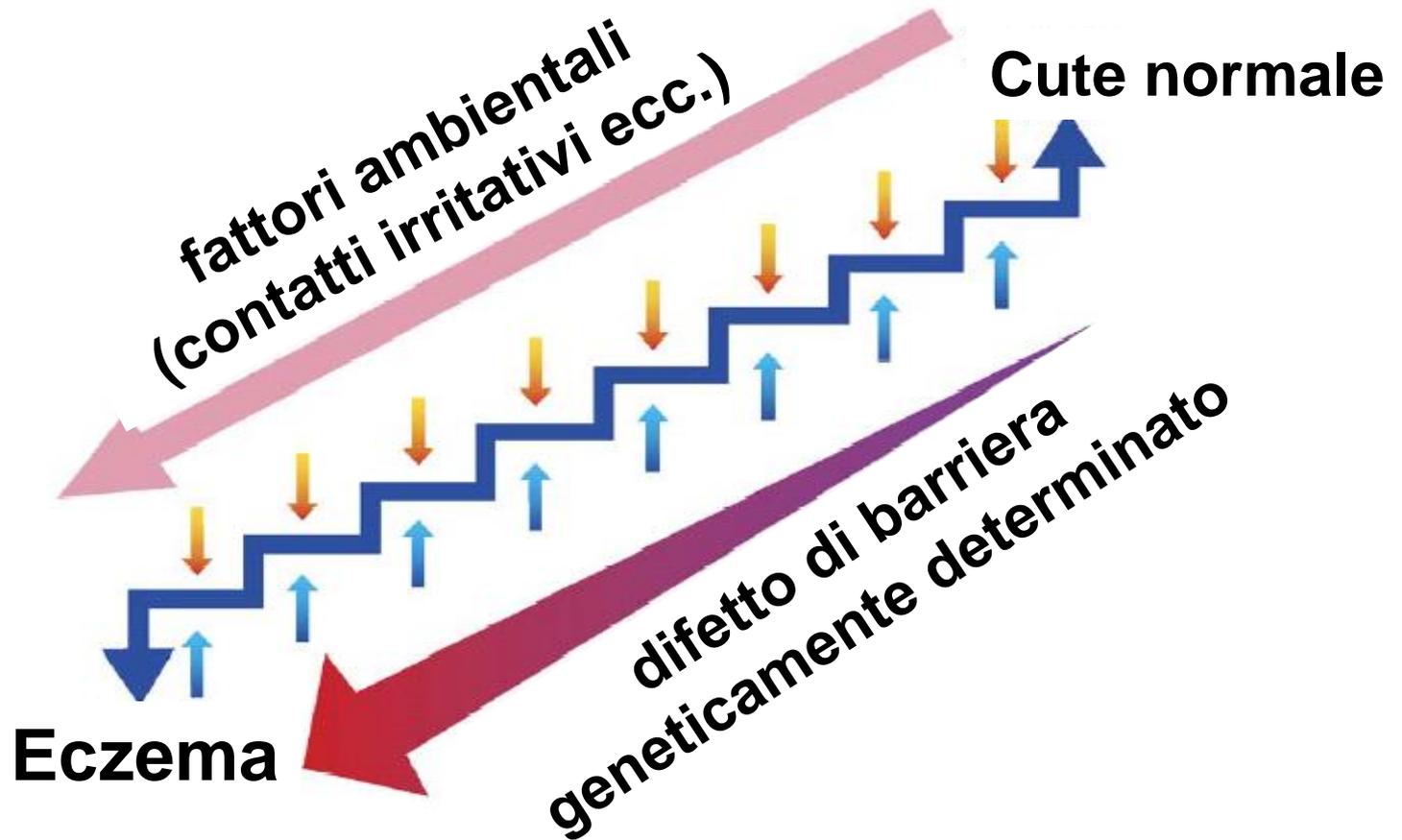
# FILAGGRINA



è stata dimostrata una mutazione non-sense del gene ( 1q21 ) che codifica per una **filaggrina non funzionale**

**involucrina**  
**loricrina**

**Membrana plasmatica cheratinocita**

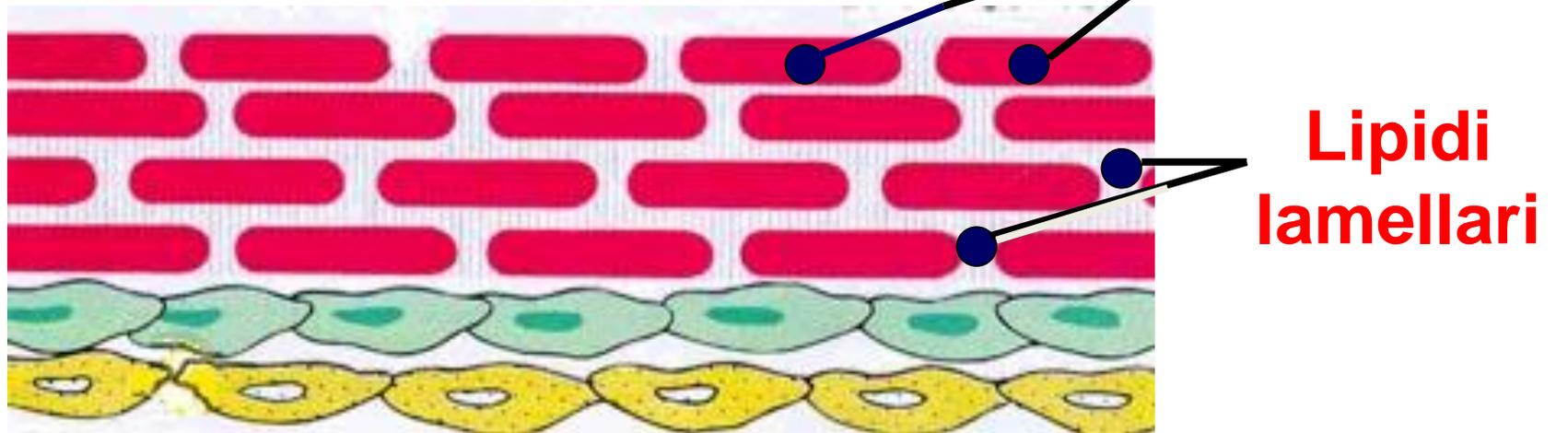


La scansione genomica del DNA ha individuato **geni mutati** che producono **alterazioni strutturali e funzionali della barriera cutanea**

*JACI 2006: 118: 3-21*

# Barriera cutanea

sistema dinamico a due componenti  
( muro di “mattoni e cemento” )



Lipidi  
intercellulari

40 - 50% = **CERAMIDI (deficit)**

40% = COLESTEROLO e suoi esteri

10-20% = AC. GRASSI LIBERI

# Alterazione strutturale e funzionale costituzionale della **Barriera Cutanea**

- ❑ Eccesso di proteasi endogene
- ❑ Filaggrina non funzionale
- ❑ Difetto quali-quantitativo del contenuto lipidico
- ➔ *Aumento della perdita di H<sub>2</sub>O (TEWL)*
- ❖ Maggiore potenzialità di penetrazione da parte di agenti esterni (ag. infettivi, allergeni ecc)
- ❖ Spiccata sensibilità a stimoli ambientali di natura irritativa

# Eczema Costituzionale

## Strategia terapeutica “di gestione”

- ✓ prevenire i contatti irritativi
- ✓ contrastare la “secchezza” cutanea e ripristinare una adeguata funzione barriera
- ✓ controllare la dermatite e il prurito

Trattamento  
di base

Trattamento  
antinfiammatorio

# Prevenzione dei contatti irritativi

1

- ❖ indumenti di lana e con fibre sintetiche
- ❖ detergenti “aggressivi”
- ❖ topici contenenti conservanti e profumi
- ❖ sudorazione eccessiva (*troppi vestiti*)
- ❖ calore eccessivo (*bagno troppo caldo*)
- ❖ *in ambiente marino: sabbia, sale, cloro ...*

**1**

## **Trattamento base**

- **Prevenzione dei contatti irritativi**
- **Detersione all'olio**
- **Emollienza quotidiana**

**2**

## **Trattamento antinfiammatorio**

- **Cortisonici locali**
- **Inibitori della calcineurina**



1

**Trattamento base**, costantemente, **anche nei periodi di benessere**. Aver cura di una pelle disidratata e molto sensibile, ritardare la ricorrenza delle manifestazioni infiammatorie



2

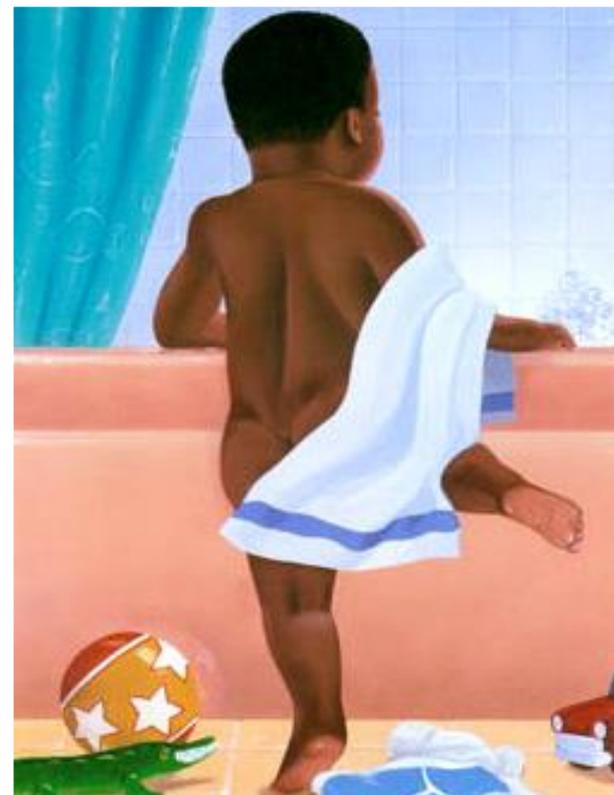
**Trattamento antinfiammatorio**, da proporre **in fase acuta** (in presenza di lesioni eczematose), prolungare oltre il miglioramento clinico e discontinuare, al fine di ritardare la ricorrenza della manifestazioni infiammatorie

# Detersione

## Obiettivo

Rimozione dello **"SPORCO"**

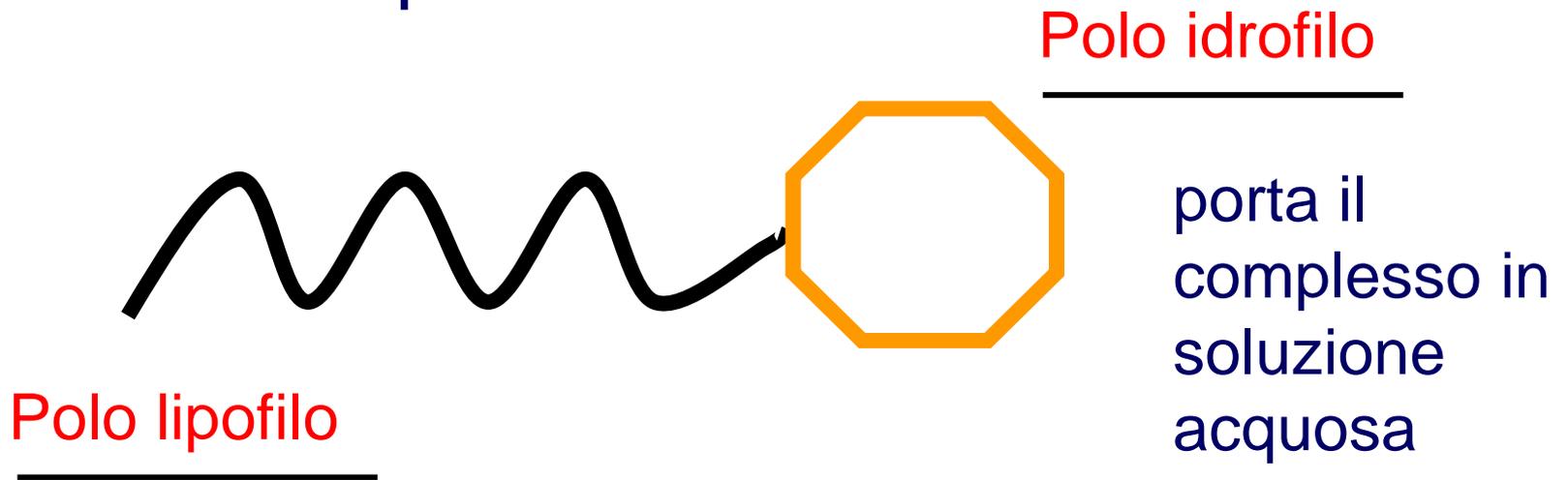
- ✓ **Endogeno** - cellule morte  
- secrezioni cutanee
- ✓ **Esogeno** - sporco ambientale



# Detersione tradizionale

## Tensioattivi

### Struttura bipolare



lega lo sporco ma...

**lega anche i lipidi cutanei**

# Detersione (tradizionale)

## Tensioattivi

*solventi dei grassi*

### Effetti positivi

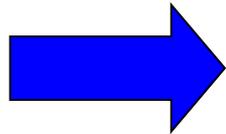
### Effetti negativi

- ✓ rimozione dello sporco
- ✓ contenimento della flora microbica di superficie

- ✓ rimozione del film lipidico di superficie
- ✓ aumento del pH
- ✓ rigonfiamento della cheratina

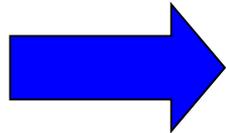
**alterazione della  
funzione barriera**

- detergenti tensioattivi (solventi dei grassi)



detersione “per contrasto”

- detergenti oleosi “da bagno”



detersione “per affinità”

*meno aggressiva  
preserva la barriera cutanea*

# detergenti oleosi “da bagno”

- Meno aggressivi rispetto ai saponi
- Il film di olio residuo che rimane sulla cute crea una barriera emolliente e idrofoba
- Sono facilmente distribuibili
- Non modificano il pH, non irritano



# **Eczema costituzionale**

**la detersione  
con olio da bagno**

**un atto  
terapeutico**

**Bagno SI Bagno NO**  
**Quante volte alla  
settimana ?**



# Modalità della detersione

- Bagno o doccia
- Anche quotidianamente
- Di breve durata (5 – 10 min.)
- Acqua non troppo calda (34 - 37°C)
- Ambiente caldo
- Applicazione di emollienti subito dopo



La detersione può essere  
responsabile di  
**Dermatiti da contatto**  
Irritative o Allergiche

# Dermatite da contatto su base allergica (DAC)

- Prurito
- Secchezza cutanea
- Desquamazione
- Eritema
- Essudazione progressiva

## Principali allergeni

- **Nichel**
- **Cobalto**
- **Cromo**
- **Kathon GC**
- **Euxyl**
- **Profumi**
- **Tensioattivi**



# Nichel, cromo e cobalto

I metalli giungono nei detergenti come **contaminanti**, durante il processo di lavorazione

Nichel e Cromo sono ugualmente presenti in **detergenti liquidi e solidi**

Il cobalto è presente in percentuali considerevoli solo nei **saponi solidi**



## *detergente normorestitutivo*

### *INDICAZIONI*

*[REDACTED] è un detergente ortodermico normorestitutivo ad alto potere idratante ed emolliente, a base di olii idrodispersibili, indicato per la pulizia di pelli delicate, fragili e facilmente irritabili.*

*[REDACTED] è un dermofunzionale, coadiuvante nelle affezioni dermatologiche che si accompagnano a disagi locali, come prurito e desquamazione.*

### *MODALITA' D'USO*

*Impiegare [REDACTED] in sostituzione dei tradizionali detergenti. Bagnare la zona, applicare una modica quantità di preparazione e massaggiare fino ad ottenere una morbida schiuma. Risciacquare con cura ed asciugare con un panno morbido.*

### *COMPOSIZIONE*

*Ingredients: aqua disodium laureth sulfosuccinate sodium laureth sulfate Peg - 7 glyceryl cocoate hydrolyzed sericin polysorbate 80 cocamide DEA calendula officinalis flower extract malva sylvestris extract xanthan gum propylene glycol citric acid methylisothiazolinone methylchlorisothiazolinone imidazolidinyl urea citronellol disodium EDTA profumo\**

*\*Comp. prof. ipoallergenica per minimizzare i rischi di reazioni allergiche.*

*Prodotto conforme alla Legge n. 713 del Ministero della Sanità.*

*Valutato dermatologicamente*

Perché questo prodotto è **improprio** per la detersione del bambino con eczema costituzionale ?

- **Sodio Laureth Sulfate, Peg 7, Cocamide DEA** sono tensioattivi,
- **EDTA** è un acido chelante
- **Profumo**

#### INGREDIENTI

Aqua, Sodium Dilaureth-7 Citrate, Sodium Lauryl Sulfate, Cocamidopropyl betaine, Peg-7 Glyceryl Cocoate, Glycerin, Sodium Laureth-7 Tartrate, Aesculus Hippocastanum, Lauryl Methyl Gluceth-10 Hydroxypropyl Dimonium Chloride, Peg-35 Castor Oil, Alcohol, Polysorbate 20, Sodium Lactate, Lactic Acid, Propylen Glycol, Serine, Sorbitol, Tea-Lactate, Urea, Retinyl Palmitate, Sodium Chloride, Tocopherol, Paba, Inositol, Calcium Pantothenate, Linoleic Acid, Lauryl Diethylenediaminoglycine, Lauryl Aminopropylglycine, Allantoin, Biotin, Imidazolidinyl Urea, Methyl Paraben, Disodium EDTA.

## Purtroppo non è facile orientarsi

- Tensioattivi
- Parabeni
- EDTA
- Imidazolidinyl urea

## Idratazione quotidiana



Preferire emollienti e “lipidi ristrutturanti”



Urea e ac. lattico in caso di cute lichenificata

*privi di profumazioni - privi di conservanti - di semplice composizione*

# Emollienti

Ripristinano il **contenuto lipidico** dello strato corneo

- Migliorano la funzione barriera
- Riducono la **xerosi** cutanea, il **prurito** e ritardano la ricorrenza delle **manifestazioni infiammatorie**

# Trattamento antinfiammatorio

nelle fasi di riacutizzazione

2

## Cortisonici topici

rappresentano i **farmaci di prima scelta**

- al primo comparire dei sintomi
- fino al raggiungimento non del *miglioramento* ma della **completa remissione** (non < 15 gg)
- *poi ogni 2-3 gg x un mese o WE therapy x 2-3 mesi*

# Corticofobia

A causa del grande timore di effetti collaterali il trattamento con cortisonici topici :

- ✓ anche se prescritto **non viene effettuato**
- ✓ viene **effettuato tardivamente**
- ✓ effettuato **in modo insufficiente**

1 genitore su 5 lo rifiuta categoricamente

3 genitori su 4 sono diffidenti

*Charman CR et al. - Br J Dermatol - 2000*



# Cortisonici topici – effetti collaterali

## Sistemici

### Cushing

inibizione asse ipofisi-surrene

inibizione della crescita

problemi vaccinali

## Locali

Atrofia (strie)

Teleangectasie

Ipertricosi

D. allergica da contatto

D. da steroidi (volto)

Infezioni

***Tachifilassi - Effetto rimbalzo***



**epidermide**

**derma**

**Cortisonici**

**Atrofia cutanea**

**Teleangectasie**

**Collagene**

**Fibroblasto**

**assorbimento**



# Cortisonici – Effetti collaterali



# Cortisonici topici

- Considerare l'importanza della sede
- Preferire molecole a migliore profilo sicurezza
- Preferire la mono-applicazione (serale)
- Non temere gli effetti collaterali né sistemici né locali
- Combattere la corticofobia dei genitori
- Indicare le quantità da usare ma in termini rassicuranti (*finger tip unit* ????)

***Utilizzo precoce e deciso  
per evitare la progressione della malattia***



# Eczema costituzionale - cortisonici topici

- una applicazione serale sulle lesioni infiammatorie fino a risoluzione (non < 15 gg)

***successivamente***

- ogni 2-3 sere per un mese oppure week-end therapy per 2-3 mesi

## Tipo di medicazione

- **L'occlusione** con materiale plastico (guanti, pellicole, cerotti) **aumenta da 10 a 100 volte** l'assorbimento e quindi la potenza con maggiori rischi di effetti collaterali
- se la medicazione è preceduta da un **bagno** o dall'applicazione di un **idratante** l'assorbimento **aumenta di 5 volte**

# Tachifilassi

- progressiva diminuzione di efficacia se applicato per lungo tempo (oltre un mese)
- *può essere evitata con l'uso intermittente: a giorni alterni , 5 giorni su 7...*

## Effetto “rimbalzo”

sospendendo **bruscamente** un c.t. utilizzato a lungo si verifica una vasodilatazione e una **rapida recidiva** della patologia

# “NUOVI” CORTISONICI (anni ‘90)

- Mometasone furoato
- Metilprednisolone aceponato
- Fluticasone
- Prednicarbato



# Veicolo

## Unguenti

- **aumentando l'assorbimento** (effetto emolliente ed occlusivo) **aumentano la potenza** della molecola
- Non contengono conservanti
- adatti nelle **forme "secche"** non in quelle essudanti
- Cosmeticamente **poco gradevoli**

## Pomate (creme idrofobe) / Ceme

- più adatte nelle **forme essudanti**
- contengono **conservanti** e possono essere irritanti (bruciore) o sensibilizzanti
- di utilizzo più facile e ben accettate

## Emulsioni

- adatte a **superfici molto estese**
- in genere molto gradite per la facile stendibilità

## Gel / Lozioni

- da riservare al **cuoio capelluto** o alle **zone pelose**
- la presenza di polietilen-glicole aumenta l'assorbimento

## Schiume

- Le più recenti, con massimo assorbimento, ammesse **dopo i 6 anni di età**
- particolarmente adatte al cuoio capelluto



# Eczema Costituzionale

In quale  
formulazione?

1. Unguento
2. Crema idrofoba
3. Crema
4. Lozione



# Eczema Costituzionale

In quale  
formulazione?

1. Unguento
2. Crema idrofoba
3. Crema
4. Lozione



# Eczema Costituzionale

In quale  
formulazione?

1. Unguento
2. Crema idrofoba
3. Crema
4. Lozione



# Eczema Costituzionale

In quale  
formulazione?

1. Unguento
2. Crema idrofoba
3. Crema
4. Lozione



# Immunomodulatori Topici (TIM)

## Tacrolimus 0,03% - 0,1 % e Pimecrolimus

2

- sopra i 2 anni di età
- *non atrofia e teleangectasie*
- *elettivi al volto e alle pieghe*
- rapporto di potenza con i CT ben definito (maggior costo)

2 v/dì fino a scomparsa delle lesioni  
poi 1v/dì x 3-4 sett.

quindi 2-3 sere sett. per mesi come "**terapia proattiva**"

***chiarire bene gli effetti collaterali assicurando sui rischi***



# Eczema Costituzionale



La FDA americana nel 2005 ha richiamato l'attenzione sul profilo di sicurezza degli *inibitori della calcineurina* ad uso topico (Pimecrolimus e Tacrolimus)

## **Black box warning**

**potenziale rischio di insorgenza di neoplasie  
(linfomi e carcinomi)**



# Tacrolimus unguento non aumenta il rischio di non-melanoma skin cancer

- Studi Caso-controllo (2002–2005)
- 5.000 adulti con DA
  - Non-melanoma skin cancer (NMSC) patients: n = 1.000
  - Controlli: n = 4.000
- Utilizzo di TCIs
  - NMSC: 14.4%
  - Controlli: 30.7%
  - TCIs hanno un nte effetto protettivo

**Margolis DJ, et al. *Dermatology* 2007; 214:289–295.**



# Tacrolimus ointment does not increase the risk of lymphoma

Medication	Cases	Controls	Adjusted*		
	n = 294	n = 1,176	OR	95% CI	
<b>Non-use</b>	131	603	1.00		
Top corticosteroids (high potency)	72	195	1.23	0.83	1.84
Top corticosteroids (low potency)	61	263	1.06	0.72	1.57
<b>Pimecrolimus</b>	14	65	<b>0.82</b>	<b>0.42</b>	<b>1.61</b>
Pimecrolimus with TS	9	27	1.09	0.45	2.64
Pimecrolimus without TS	5	38	0.60	0.21	1.69
<b>Tacrolimus</b>	11	41	<b>0.79</b>	<b>0.37</b>	<b>1.71</b>
Tacrolimus with TS	9	28	0.93	0.39	2.22

Arellano FM, et al. *J Invest Dermatol* 2007; 127:808–816.



# Many member of the medical community criticized the action of the FDA

Several epidemiological studies have show  
no association

between TCI use and lymphoma risk in clinical practice  
(incidences are below that in general population)

**In the 7 year since the Boxed Warning was implemented no conclusive proof has emerged that links TCI use to malignancy risk (Warner W. Care 2013)**

**When used properly the medicines reduce the debilitating effect of AD and allow millions of people to live normal lives (AAD 2012)**



# Tacrolimus

## Sicurezza (trials clinici)

- **Incidenza di effetti collaterali** non superiore a quella del gruppo di controllo con veicolo (ad eccezione del bruciore)
- **Assenza di inibizione sulla sintesi del collagene**
  - **“Assenza” di assorbimento**
  - **Assenza di tachifilassi**



# Tacrolimus

**galenico**

**R/ Tacrolimus 0.1 %  
in crema base q.b. a 50 gr**



# Spiegare prima di prescrivere



- E' una dermatite costituzionale
- **Non è una allergia** (non ci sono esami utili per identificare una causa)
- Dovuta a un difetto strutturale della pelle
- Avrà un andamento cronico-fluttuante, con attenuazione e risoluzione spontanea nel tempo (*nella maggior parte dei casi*)
- **Non sono disponibili cure risolutive**
- Sono comunque necessari **trattamenti sintomatici**, efficaci e sicuri, per alleviare il prurito e migliorare la dermatite (**migliorare la qualità di vita** del bambino e della famiglia)

# e gli antistaminici?

## GENESI DEL PRURITO NELL'ECZEMA

- le **citochine** sono le principali responsabili
- importante la stimolazione nervosa dovuta alla spongiosi
- circolo vizioso con il grattamento e l'inflammazione

non è dimostrato un ruolo significativo dell' istamina

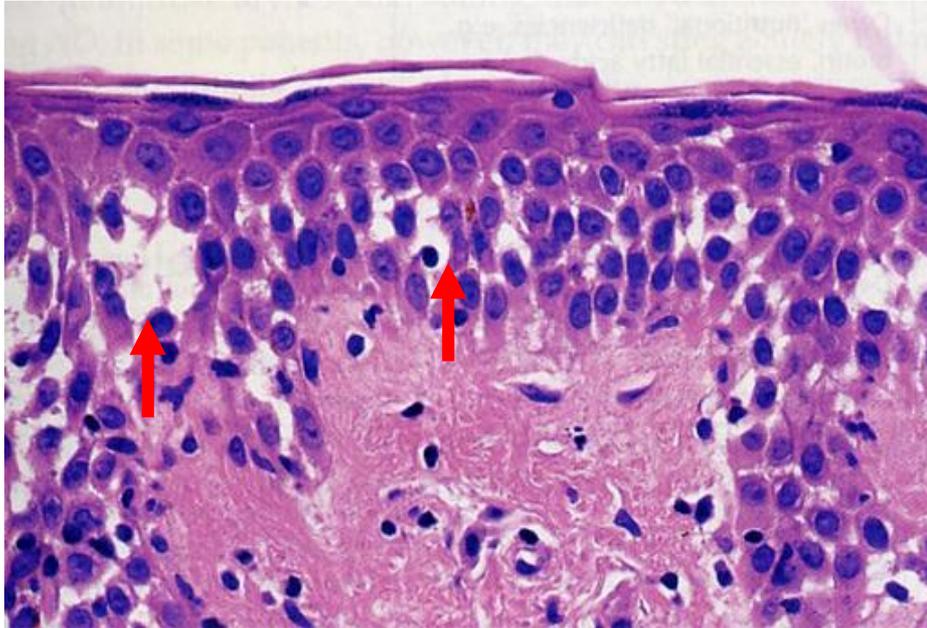


gli antistaminici come tali non sono utili

**SI** solo per la sedazione centrale del prurito  
caratteristica della 1° generazione

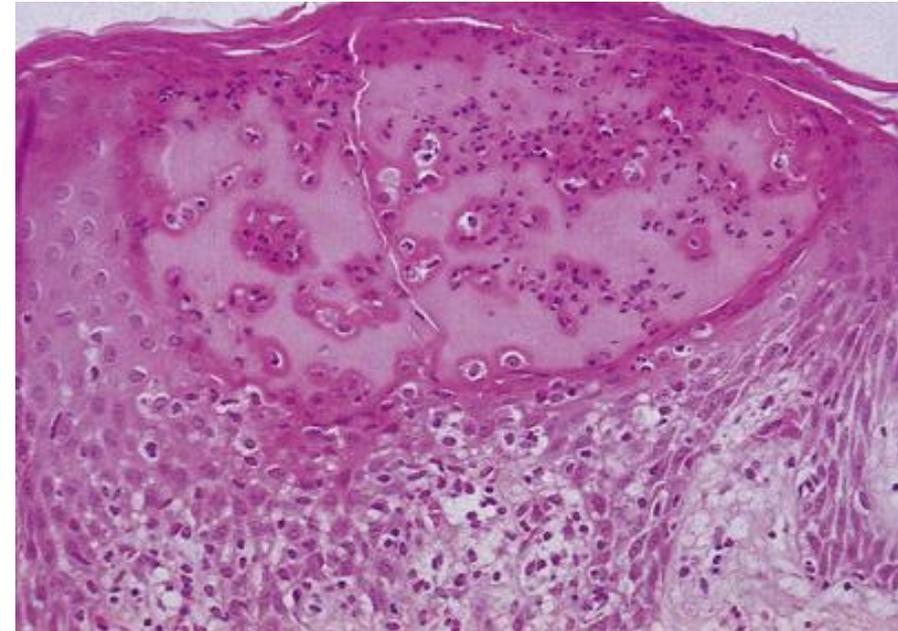
# Dermatite “eczematosa”

fase acuta



spongiosi (edema intercellulare)

fase acuta



formazione di vescicole

# e gli antibiotici?

*Possibile ruolo preventivo degli antibiotici e antisettici*

*- detergenti a base di Clorexidina ...*

*- indumenti di seta con antimicrobico fissato*

in associazione al cortisonico

**nelle forme intensamente infiammatorie ?**

**NO (Choosing Wisely AAD statement # 4)**

**Da utilizzare solo in caso di manifesta sovrainfezione**



# Protocollo semplificato

- ❖ prevenzione dei contatti irritativi
- ❖ detersione per affinità (oli da bagno)
- ❖ idratanti ed emollienti quotidianamente
- ❖ trattare le lesioni infiammatorie con **cortisonici e inibitori della calcineurina** topici, precocemente e in modo deciso, una volta al giorno fino alla loro completa remissione, quindi
- ❖ **ridurre gradualmente la frequenza delle applicazioni** (ogni due giorni, ogni tre giorni, nel week end per 2-3 mesi) al fine di ritardare le recidive