



antiinfiammatori steroidi in dermatologia Pediatrica

Francesco Scaglione, MD, PhD

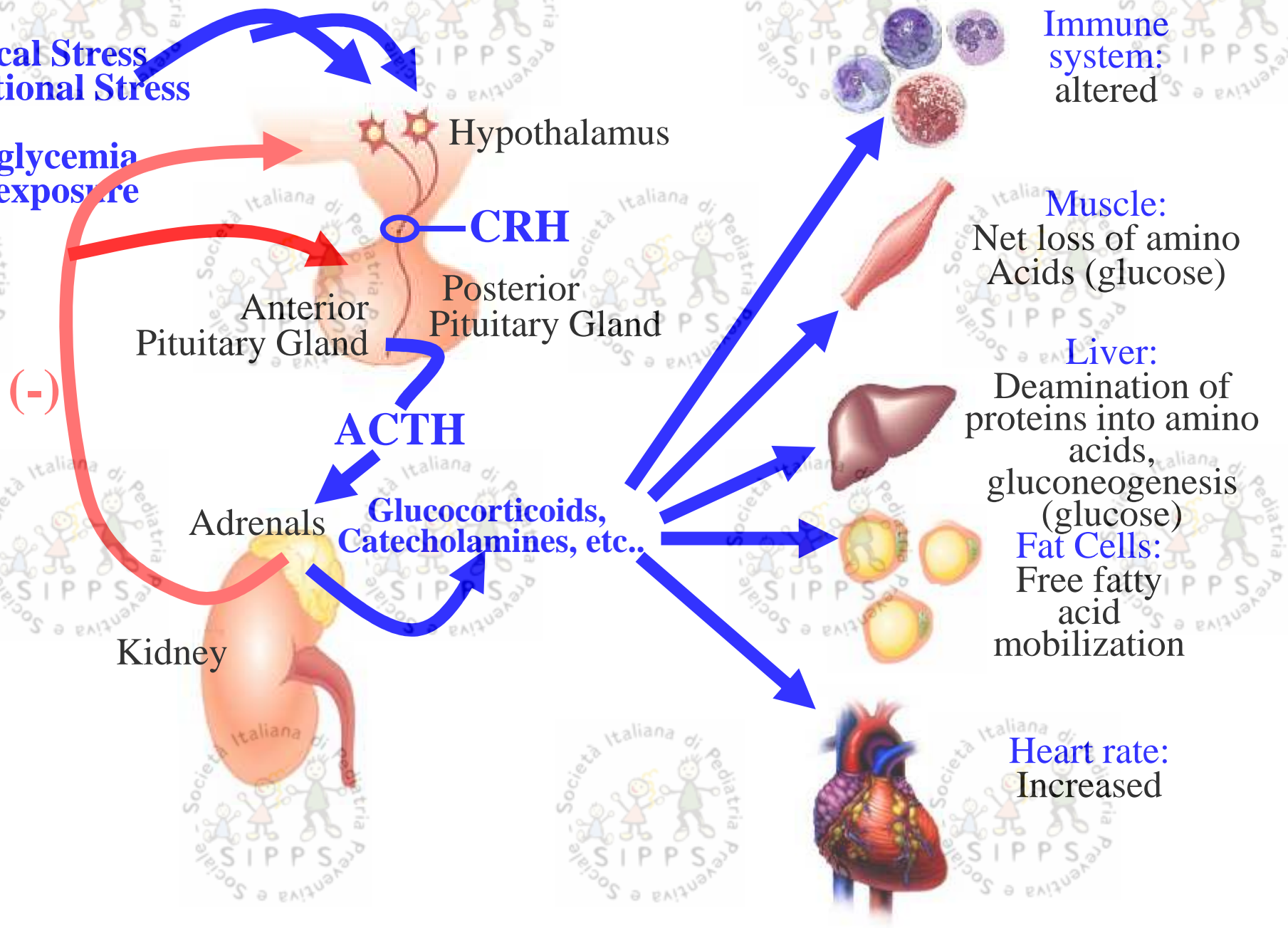
Department of Oncology and Hemato-oncology

**Postgraduate School of clinical pharmacology
University of Milan**

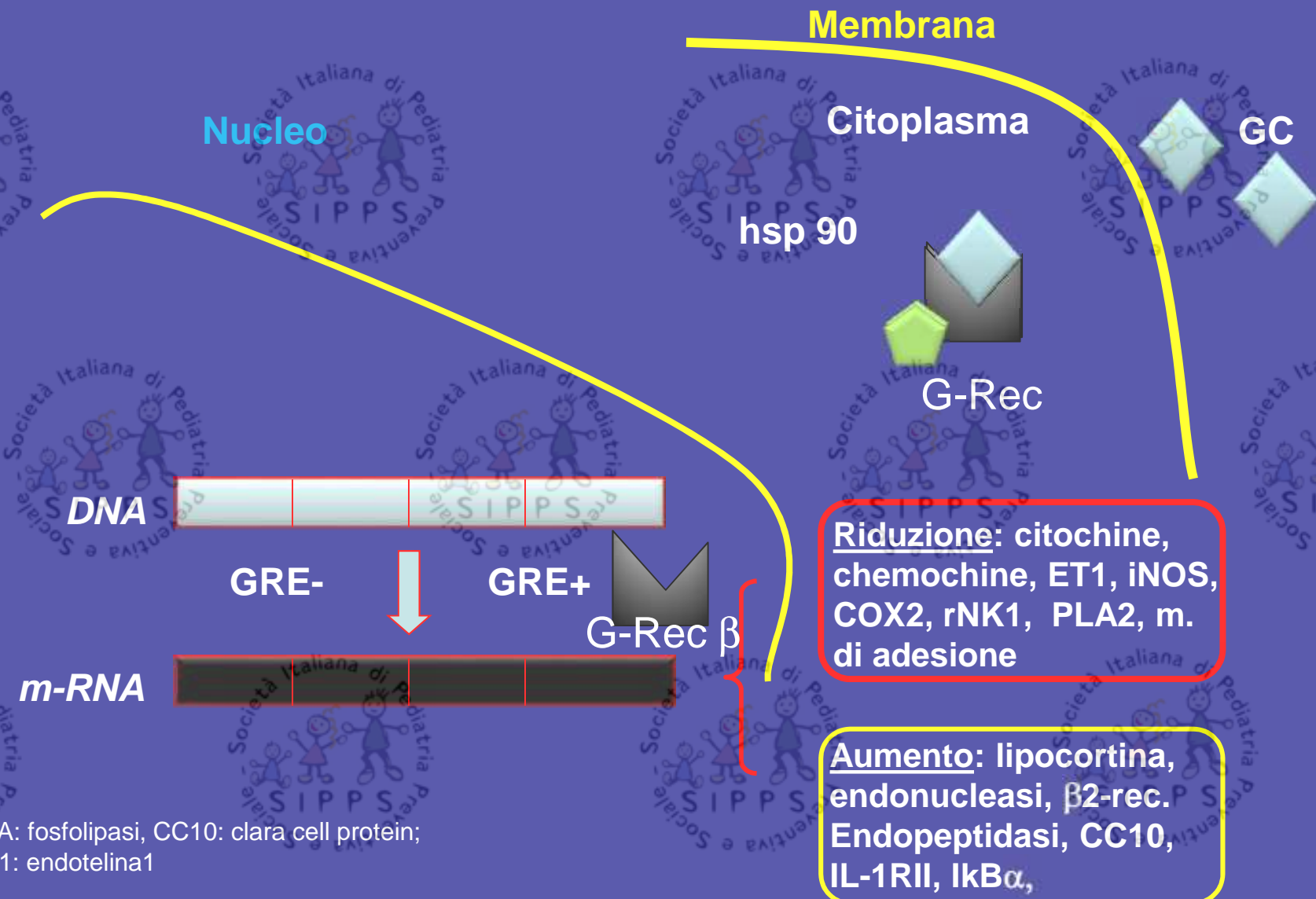
**Head of Clinical Pharmacology Unit
Niguarda Ca' Granda- Hospital
Milan, Italy**

Hypothalamopituitary adrenal (HPA) axis: Negative Feedback

Physical Stress
Emotional Stress
Pain
Hypoglycemia
Cold exposure

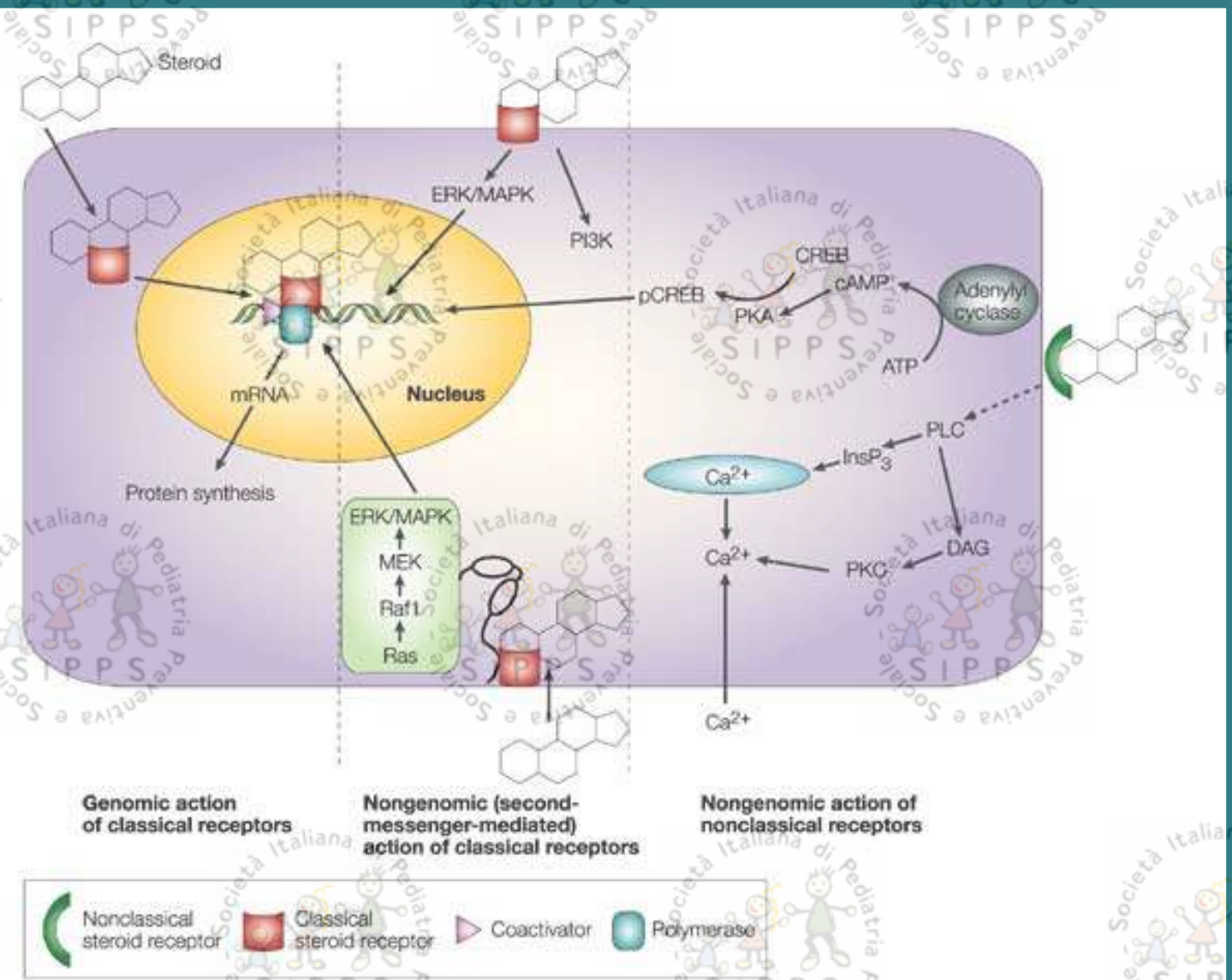


Meccanismo di azione genomico dei corticosteroidi



PLA: fosfolipasi, CC10: clara cell protein;
ET1: endotelina1

Meccanismo d'azione dei corticosteroidi



AZIONE ANTI INFIAMMATORIA

Effetti immediati (non farmacogenomici)

- Stabilizza le membrane cellulari e lisosomali: impedisce il rilascio di contenuti lisosomali e precursori di fosfolipidi per la sintesi di PGs
- Potenzia la risposta vascolare alle catecolamine
- Riduce la sensibilità vascolare all'istamina e bradikinina
- Inibisce la sensibilizzazione dei Mastociti indotta da IgE
- Inibisce il rilascio di istamina e altri mediatori dai mastociti

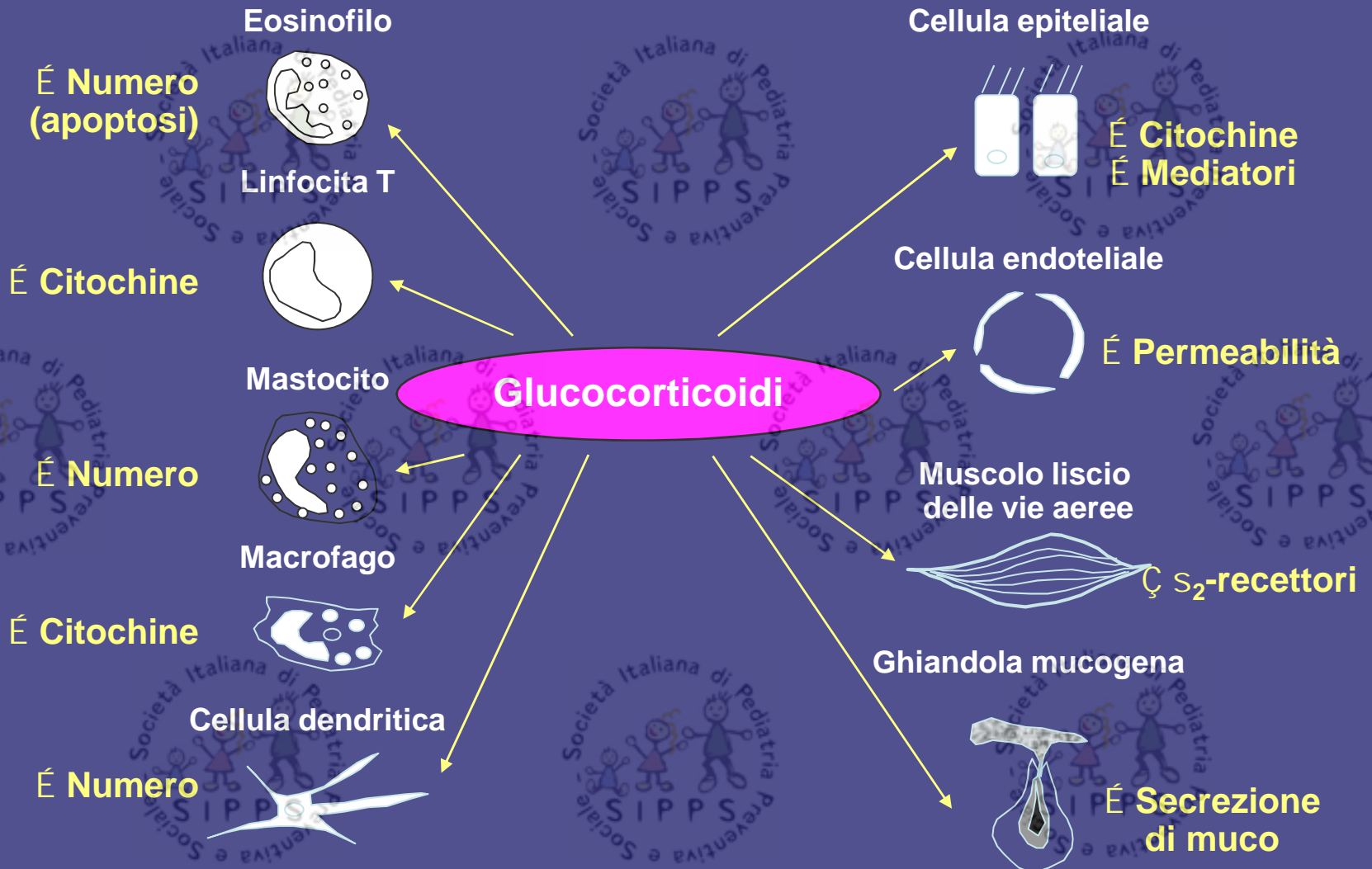
EFFETTI UMORALI DEI CORTICOSTEROIDI

- Ridotta sintesi degli eicosanoidi (Pg, Tx ecc.)
- Ridotta produzione dei mediatori indotta da IL-1
- Ridotta sintesi di TNF- α (inibizione fase acuta) e GM-CSF
- Ridotta sintesi di citochine flogistiche (es. IL-1,2,4,5,6,11,13) e citochine (IL-8, RANTES, MCP-1/3/4, eotassina)
- Inibizione dell'attivatore del plasminogeno e di ET-1
- Inibizione delle iNOS, che agiscono sui Th1
- Inibizione della sintesi ed espressione delle molecole di adesione (ICAM-1, E-selectina)
- Inibizione della neoangiogenesi

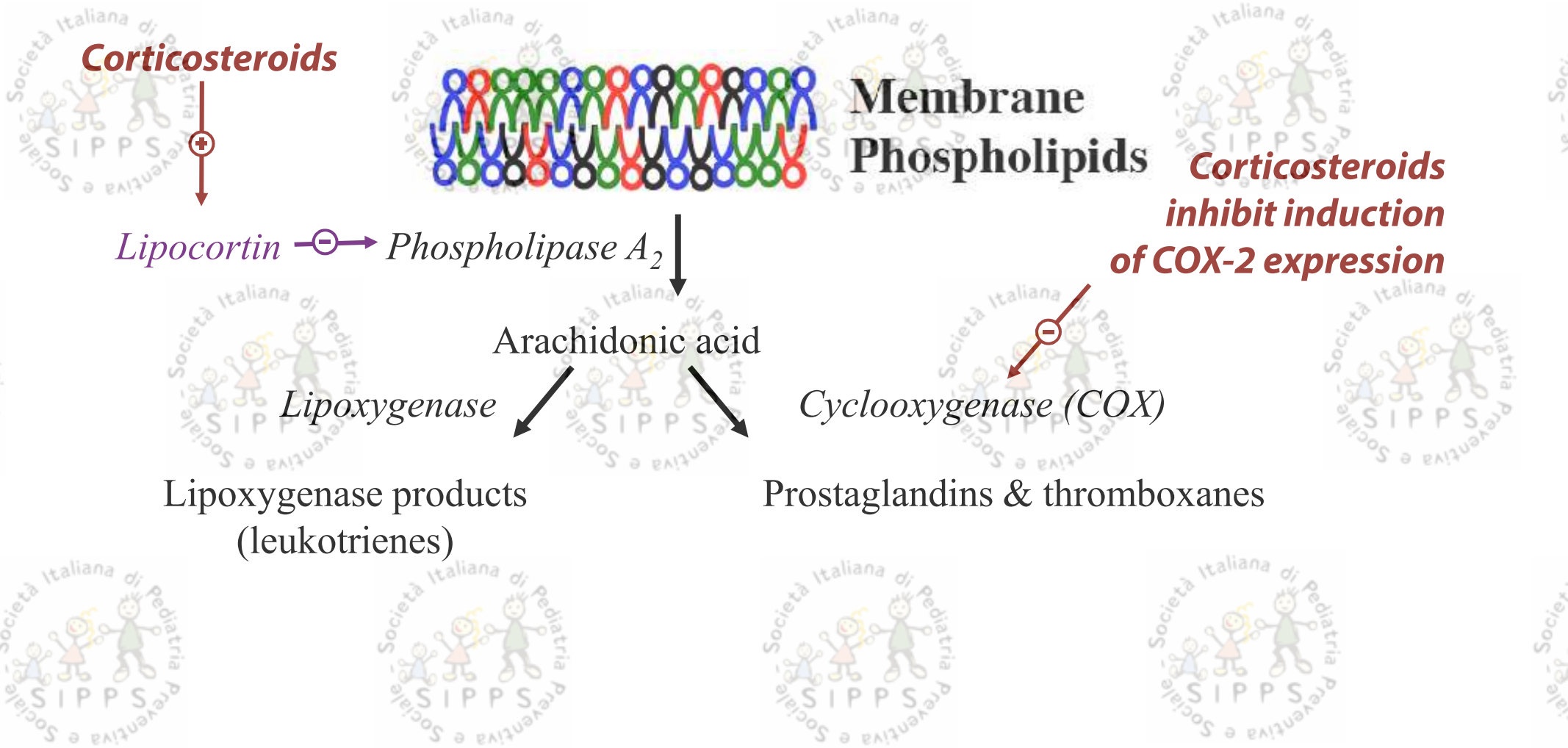
Effetti dei corticosteroidi a livello cellulare

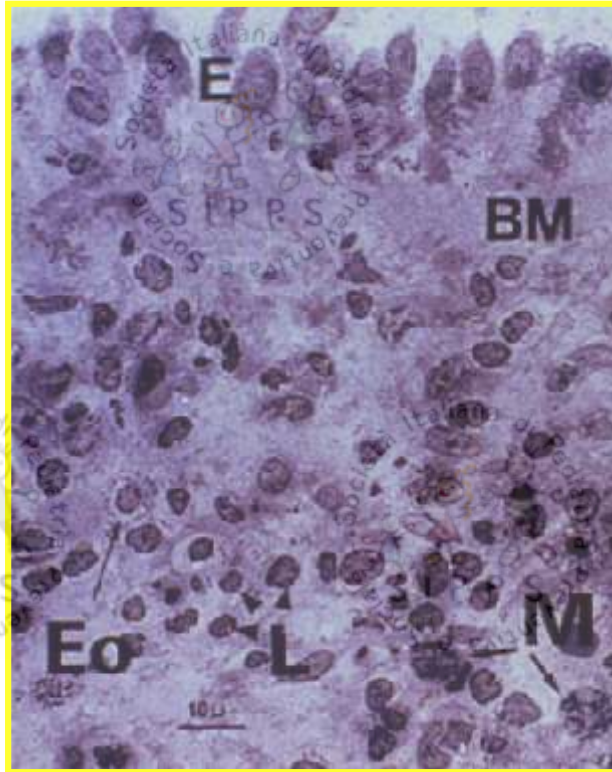
Cellule infiammatorie

Cellule strutturali

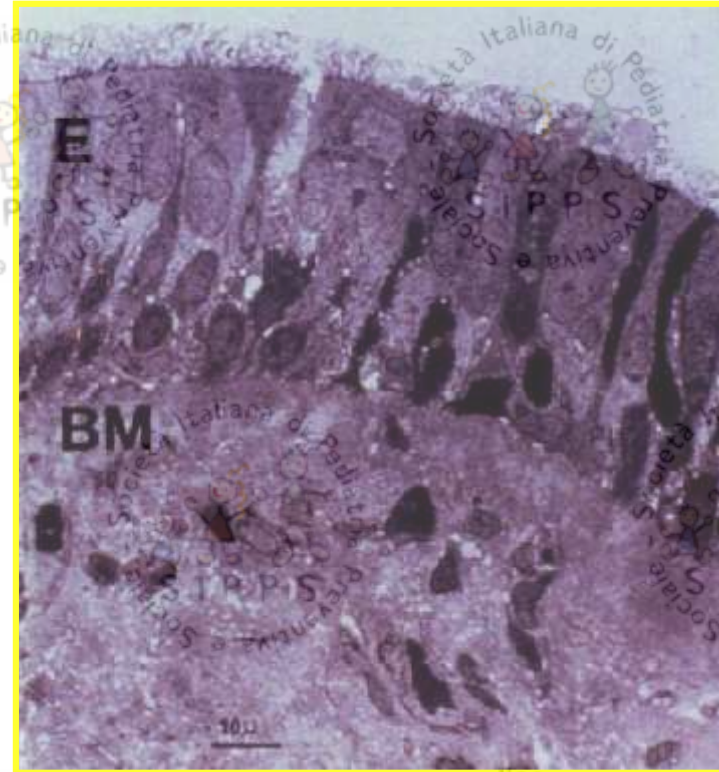


Corticosteroids Late Inhibit Eicosanoid Production





Paziente Asmatico



**Paziente Asmatico
trattato con Steroidi**

Jerrefy 2005

The background of the slide is a light blue gradient with a repeating pattern of the SIPPSS logo. The logo is circular and contains the text 'Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale' around the perimeter and 'SIPPSS' in the center. In the center of the logo are three stylized figures of children holding hands.

I FARMACI DELLE MERAVIGLIE !!

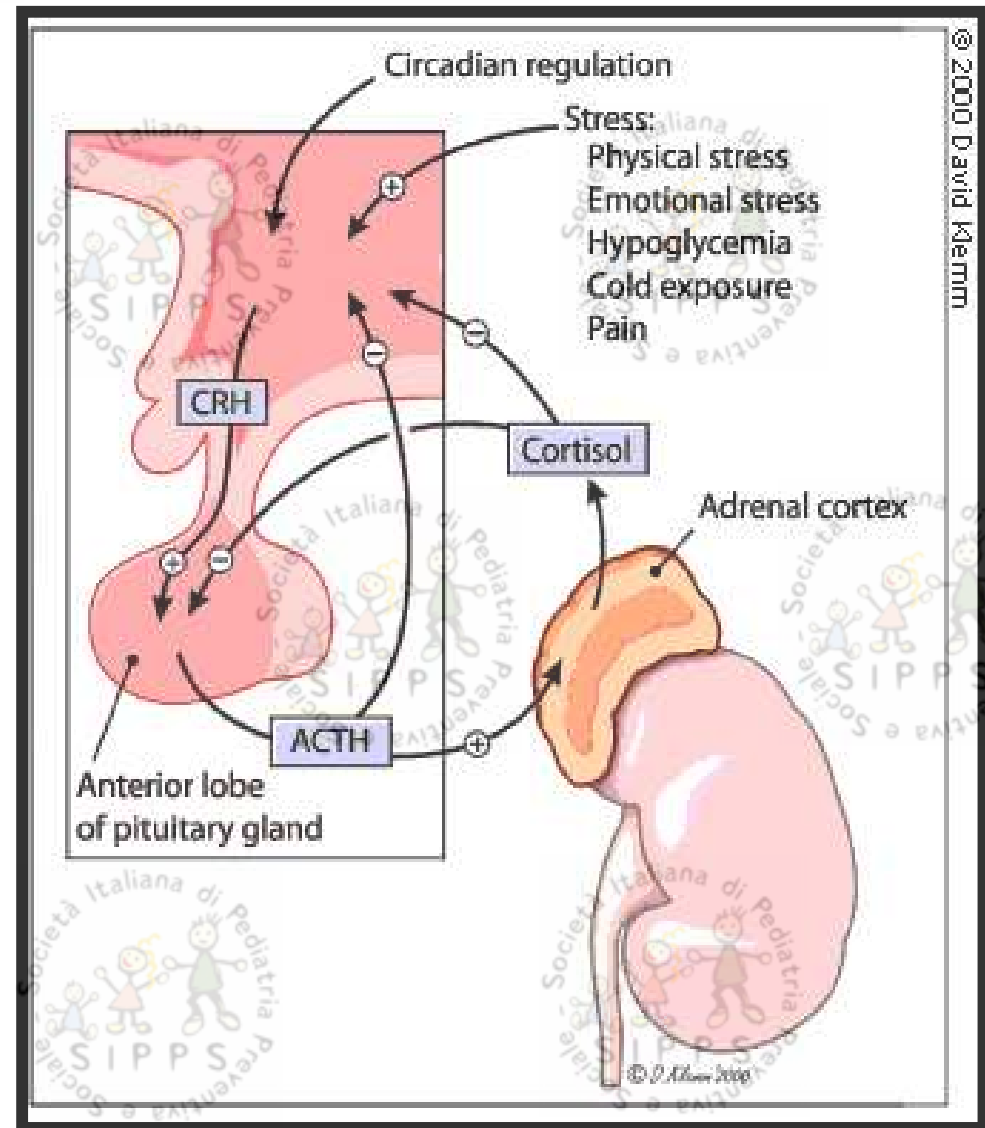
Molecole	dose equivalente (mg)	potenza	ritenzione di sodio	Potenza soppressa va	Durata d'azione (ore)
IDROCORTISONE	20	1	1	1	8-12
CORTISONE	25	0,8	0,8	1	8-12
PREDNISOLONE	5	4	0,8	1	12-36
PREDNISONONE	5	4	0,8	1	12-36
METIL- PREDNISOLONE	4	4-5	0,2-0,5	5	12-36
TRIAMCINOLONE	4	5-10	0	5	12-36
DESAMETASONE	0,75	25	0	50	36-72
BETAMETASONE	0,75	25	0	50	36-72
DEFLAZACORT	6-7.5	3	0	1-2	8-12



I FARMACI DELLE MERAVIGLIE !!

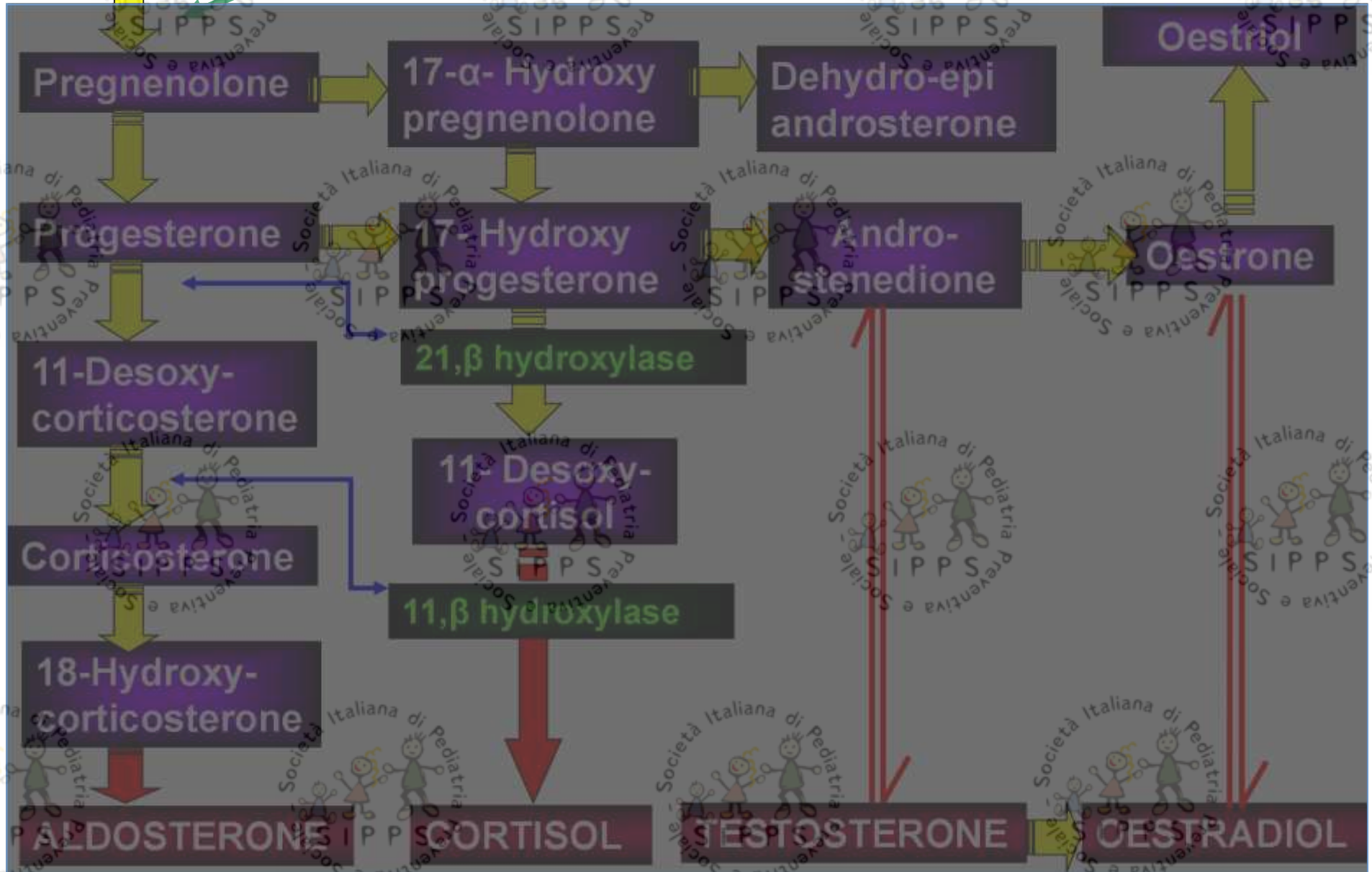
Inibizione dell'asse HPA

La maggior parte degli effetti collaterali dei corticosteroidi dipende dalla inibizione dell'asse HPA



Cholesterol

ACTH



I fattori favorevoli la soppressione dell'asse HPA

Il corticosteroide impiegato

L'orario di somministrazione

Somministrazione «bis in die»

La via di somministrazione

La durata del trattamento e la dose cumulativa

TCS in Dermatology

- In 1952, Sulzberger and Witten first treated eczematous dermatitis with topical hydrocortisone.
- This success marked a cornerstone in dermatology and the birth of a wonder drug

PHARMACOKINETICS

- Distribution : After application, distributed throughout local skin; drug absorbed systemically is rapidly removed from circulation and distributed to muscle, liver, skin, kidneys, intestines
- Metabolism : mainly in the skin by:
 - a) Oxidation
 - b) Conjugation
- Small amount absorbed systemically is metabolised in the liver to inactive metabolites which are excreted by kidneys.

Ruolo della condizione della pelle per l'assorbimento percutaneo

- La condizione della pelle determina la biodisponibilità del farmaco.
- La penetrazione è inversamente proporzionale allo spessore dello stratum corneum.
- Penetrazione \uparrow con pelle infiammata o malata e anche con \uparrow idratazione dello stratum corneo e anche con la temperatura.
- Lo stratum corneum può anche agire come un serbatoio per TCS per un massimo di 5 giorni, questa ritenzione è dipendente dalla concentrazione e dalla formulazione.

Gli steroidi sono assorbiti a tassi diversi da diverse parti del corpo:

- L'avambraccio - 1%
- L'ascella - 4%
- Il viso - il 7%
- Le palpebre e i genitali - il 30% (massimo)
- Palmo - 0,1%
- Pianta piede- 0,05% (minimo)

Potency ranking of selected TCS preparation

US classification :

Class1- Superpotent

Betamethasone dipropionate 0.05% optimized vehicle-Gel/oint

Clobetasol propionate 0.05%- cream/gel/oint/spray/foam

Halobetasol propionate 0.05% - cream/oint

Class2- Potent

Betamethasone dipropionate 0.05%- cream

Mometasone furoate 0.1%- oint

Class3- Potent, upper mid strength

Betamethasone valerate 0.1%- oint

Fluticasone propionate 0.005%- oint

Class4- Mid strength

Betamethasone valerate 0.12%- foam

Hydrocortisone probutate 0.1%- cream

Hydrocortisone valerate 0.2%-oint

Triamcinolone acetonide 0.1%- oint

Mometasone furoate 0.1%- cream/lotion

Class5- Lower mid strength

Betamethasone dipropionate 0.05%- lotion

Betamethasone valerate 0.12%- cream/lotion

Fluticasone propionate 0.005%- cream

Hydrocortisone valerate 0.2%- cream

Hydrocortisone butyrate 0.1%- lipocream

Triamcinolone acetonide 0.1%- cream/lotion

Class6- Mild strength

Desonide 0.05%- cream/lotion/ointment

Alclometasone dipropionate 0.05%- cream/oint

Flucinolone acetonide 0.01%- cream/solution

Betamethasone valerate lotion 0.1%

Class7- Least potent

Topicals with dexamethasone, flumethasone, hydrocortisone, methylprednisolone and prednisolone



British classification

Class IV Very potent (up to 600 times as potent as HC)

- Clobetasol propionate
- Betamethasone dipropionate

Class III Potent (50-100 times as potent as HC)

- Betamethasone valerate
- Betamethasone dipropionate
- Diflucortolone valerate
- Hydrocortisone 17-butyrate
- Mometasone furoate
- Methylprednisolone aceponate
- Beclometasone dipropionate

Class II Moderate (2-25 times as potent as HC)

- Clobetasone butyrate
- Triamcinolone acetonide

Class I Mild

- Hydrocortisone 0.5-2.5%

EFFETTI INDESIDERATI SISTEMICI

- Soppressione dell'asse ipotalamo-pituitaria
- Sindrome di Cushing di Iatrogenica
- Ritardo di crescita nei bambini e nei bambini

Fattori di rischio: età giovane, insufficienza epatica e renale, quantità di TCS applicate, dimensione della superficie della pelle trattata, frequenza di applicazione, durata del trattamento, potenza del farmaco e uso dell'occlusione

CAUTION!

USAGE IN PREGNANCY

- FDA : *Category C* – when potential benefits justify possible risk to fetus
- Animal studies : fetal abnormalities with large amt, occlusive dressings, potent agents, prolonged periods
- Human studies : not documented

DURING LACTATION

- Use with caution at sites other than breast or nipple
- Not known if CS are distributed in breast milk

4) Premature infants – thinner skin – greater penetration

5) Can suppress HPA axis –

- Addisonian crisis;
- Chronic suppression – growth retardation
- Near puberty – premature epiphyseal closure

- Clobetasol & betamethasone to be used in children of age > 12 yrs

- Fluticasone and Beclometasone can be used in children of age > 3 months

- Mometasone can be used in children of age > 2 yrs.

Segni e sintomi suggestivi di iposurrenalismo

- Instabilità circolatoria
- nausea
- ipotensione ortostatica
- disidratazione
- dolore lombare o addominale
- perdita di peso
- Febbre di origine sconosciuta
- Apatia, depressione non correlate a malattie psichiatriche
- Alterata pigmentazione, perdita peli ascellari e pube.
- Ipotiroidismo , ipogonadismo
- Ipoglicemia, iponatremia, iperkaliemia.
- Neutropenia, eosinofilia

Il farmaco migliore
non è quello più potente
ma quello più adatto al paziente



conclusioni

Grazie per
l'attenzione !