

I corticosteroidi nelle malattie respiratorie: certezze e dubbi 60 anni dopo

Prima parte

FERNANDO MARIA DE BENEDICTIS¹, AMERICO ANDREOZZI², ROBERTO BUDASSI², ALESSANDRO CAPOLONGO², COSTANTINO GOBBI², ARCANGELA GUERRIERI², CESARE MIGLIORI², ANNA NOBILINI², CLAUDIA PASQUALINI¹

¹SOD Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

²Pediatria di famiglia, Regione Marche

Questa prima parte di una farmacoriflessione, dedicata all'uso dei corticosteroidi nelle malattie respiratorie in età pediatrica, descrive come agiscono, quali sono le formulazioni disponibili per via inalatoria e quali sono i potenziali effetti collaterali associati a questa via di somministrazione.

La scoperta dei corticosteroidi (CS) ha rappresentato uno dei progressi più importanti nella storia della medicina. Nonostante siano ormai utilizzati da più di 60 anni nella pratica clinica¹, l'efficacia di questi farmaci in molte malattie respiratorie è ancora controversa. Lo scopo di questo articolo è di analizzare le modalità attraverso cui i CS manifestano la loro azione antinfiammatoria e di discutere il loro attuale ruolo nel trattamento delle più importanti patologie respiratorie in età pediatrica.

MECCANISMO DI AZIONE

Meccanismi molecolari e antinfiammatori

Il cortisolo endogeno attraversa la membrana cellulare e si lega con elevata affinità al recettore citoplasmatico dei glucocorticoidi (GCR) per formare un complesso che si sposta rapidamente all'interno del nucleo. Il complesso cortisolo-GCR esercita la propria azione attraverso tre meccanismi molecolari: 1) interagisce con specifiche sequenze di DNA e influenza l'espressione genica aumentando o riducendo la trascrizione di geni (*effetto genomico*

CORTICOSTEROIDS IN RESPIRATORY DISEASES: CERTAINTIES AND DOUBTS 60 YEARS LATER (First part) (Medico e Bambino 2012;31:585-588)

Key words

Corticosteroids, Anti-inflammatory drugs, Mechanism of action, Inhaled route, Adverse effects, Respiratory diseases

Summary

Corticosteroids are anti-inflammatory drugs which are used in many pulmonary conditions, either systemically or by inhalation. Corticosteroids have a proven beneficial role in asthma, croup, allergic bronchopulmonary aspergillosis and subglottic hemangioma. In some conditions, such as bronchiolitis, cystic fibrosis and bronchopulmonary dysplasia, their use is controversial and is not recommended routinely. In other conditions, such as tuberculosis, interstitial lung disease, acute lung aspiration and acute respiratory distress syndrome, corticosteroids are often used empirically despite the lack of clear evidence in their favour. There is obvious concern about adverse effects, especially growth and adrenal suppression, induced by systemic corticosteroids in children. These effects have been reduced, but not eliminated with the use of the inhaled route. Physicians should always weigh the benefits against the potential detrimental effects of corticosteroids and the available protocols should be strictly followed in clinical practice.

diretto); 2) blocca l'attività del fattore nucleare-kB (NF-kB) che normalmente regola la trascrizione di citochine, chemochine, molecole di adesione cellulare e loro recettori (*effetto genomico indiretto*); 3) attiva un segnale di membrana e la successiva cascata di secondi messaggeri (*effetto non genomico*)².

I CS esplicano la loro azione antinfiammatoria attraverso meccanismi genomici indipendenti:

- aumentano la produzione di annessina 1 (o lipocortina 1), che inibisce la sintesi della fosfolipasi A2-alfa citosolica e blocca il rilascio dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana e la successiva trasformazione in eicosanoidi (prostaglandine, trombossani, prostaciline e leucotrieni);
- inducono la MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) fosfatasi 1,

che inibisce direttamente la trascrizione di proteine infiammatorie e indirettamente l'attività della fosfolipasi A2-alfa;

- antagonizzano l'attività trascrizionale del NF-κB e conseguentemente riducono l'espressione della ciclossigenasi 2, enzima essenziale per la produzione di prostaglandine² (Figura 1). I principali meccanismi non genomici coinvolgono l'attivazione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale con conseguente sintesi di ossido nitrico - che è generalmente associata a vasodilatazione - e l'aumento della neurotrasmissione adrenergica nelle vie aeree - che è associata a una riduzione del flusso ematico locale³.

Effetti cellulari

Le modalità attraverso cui i CS agiscono nelle malattie respiratorie non sono ancora completamente chiare, ma è verosimile che molte delle proprietà antinfiammatorie e immunosoppressive dei CS siano legate a un effetto inibitorio sulle citochine e al conseguente blocco dell'interazione tra le diverse cellule del sistema immune⁴. I CS esercitano un effetto diretto su molte cellule coinvolte nell'infiammazione delle vie aeree, quali neutrofili, macrofagi, linfociti T, eosinofili, basofili e cellule epiteliali⁵. I CS non inibiscono il rilascio dei mediatori dai mastociti nella reazione allergica, ma la loro assunzione regolare riduce il numero dei mastociti nelle vie aeree⁵. I CS accelerano inoltre l'apoptosi degli eosinofili nell'asma⁶. Oltre agli effetti antinfiammatori i CS possono ridurre la permeabilità microvascolare e l'eccesso di produzione di muco⁷.

Effetti funzionali sulle vie aeree

La somministrazione di una singola dose di corticosteroidi per via sistemica (CSS) o inalatoria (CSI) previene la risposta tardiva agli allergeni, ma non ha alcun effetto sulla risposta precoce. Tuttavia il trattamento regolare con CSI è efficace nel ridurre la risposta allergica precoce con un meccanismo tempo- e dose-dipendente⁸.

Gli effetti dei CS sulla funzionalità

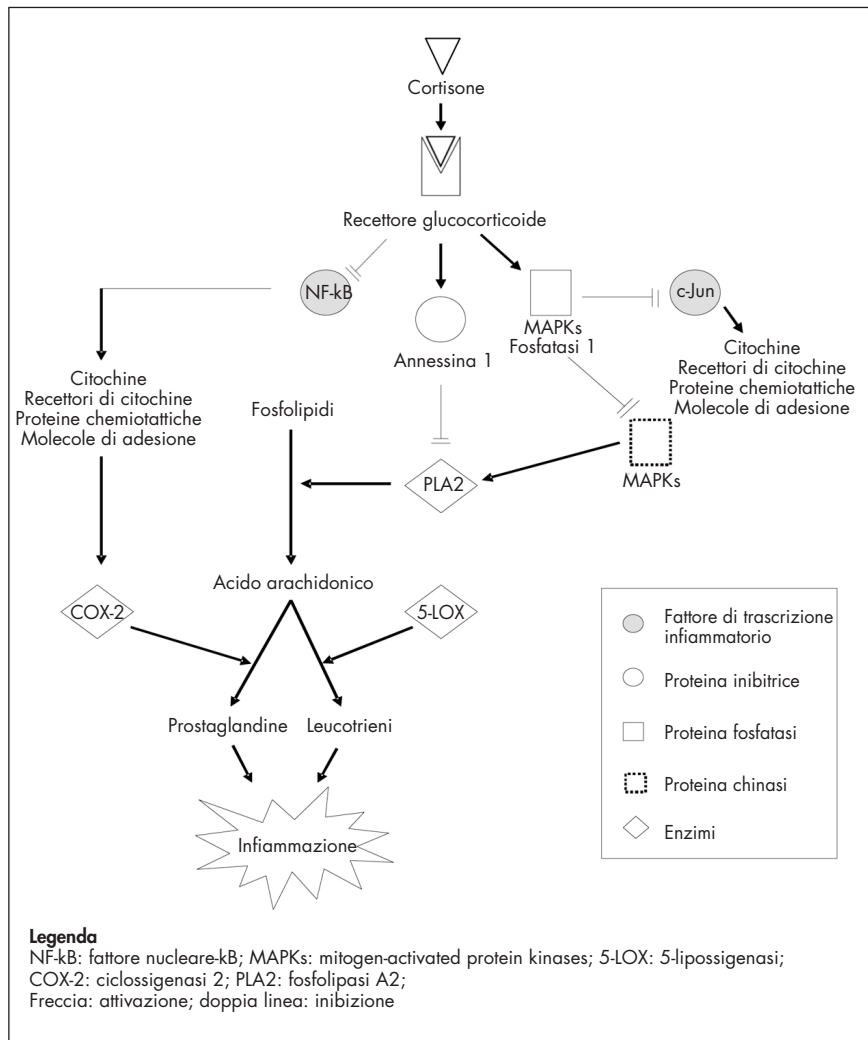


Figura 1. Meccanismi dell'azione antinfiammatoria dei corticosteroidi.

respiratoria e sulla reattività bronchiale sono stati valutati in molti studi nel corso degli anni. La somministrazione regolare di CSI riduce la reattività bronchiale sia a stimoli diretti che indiretti e diminuisce la prevalenza e la gravità dell'asma da sforzo; l'effetto dei CSS sulla reattività bronchiale è invece trascurabile⁹. I CS non modificano il calibro delle vie aeree nei soggetti asmatici asintomatici, ma un modesto effetto broncodilatatore può essere documentato in caso di ostruzione delle vie aeree¹⁰.

Esiste un'importante interazione funzionale tra CS e beta2-agonisti, che giustifica i benefici di tale associazione farmacologica nell'asma. Da un lato i CS aumentano l'espressione dei

recettori beta2-adrenergici tramite la trascrizione genica del recettore e proteggono i mastociti polmonari dalla desensibilizzazione funzionale ai beta2-agonisti; dall'altro i beta2-agonisti promuovono l'attivazione del GCR e ne facilitano la traslocazione nel nucleo¹¹. Esistono inoltre molti dati a sostegno di una sinergia antinfiammatoria tra CS e beta2-agonisti.

Rapidità d'azione e durata

Gli effetti cellulari e biochimici dei CS sono generalmente immediati, ma per ottenere una risposta clinica è necessario un tempo prolungato, variabile da ore a giorni in base al tipo di risposta desiderata e alla via di somministrazione utilizzata; la risoluzione

dell'effetto dopo la sospensione del farmaco è altrettanto graduale¹². La riduzione dell'iper-reattività bronchiale e dei marker non invasivi dell'infiammazione è un processo lento, evidenziabile dopo alcune settimane di trattamento con CSI¹³. Nonostante la densità dei recettori beta2-adrenergici incrementi entro poche ore dalla somministrazione dei CS, un aumento della risposta clinica alla somministrazione di beta2-agonisti non si osserva solitamente prima di 12 ore: questo aspetto clinico va tenuto in debita considerazione nel trattamento di episodi asmatici acuti¹⁴. Si ritiene che il rapido miglioramento clinico indotto dai CSI in alcune condizioni acute (es. croup, crisi asmatica) sia attribuibile all'effetto vasocostrittore e antiedemigeno sulla mucosa delle vie aeree¹⁵.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Per molto tempo i CS sono stati somministrati esclusivamente per via orale, endovenosa e intramuscolare. Lo sviluppo di formulazioni per via inalatoria ha rappresentato un grande passo avanti nel trattamento delle malattie polmonari. Il razionale per l'utilizzo di questa modalità di somministrazione sta nel fatto che il farmaco è rilasciato direttamente nelle vie aeree; conseguentemente, le dosi necessarie e il rischio di effetti collaterali sono minori¹⁶.

Sono disponibili diversi sistemi per l'inalazione dei CS. Purtroppo, nonostante ripetute raccomandazioni e linee guida, i vari dispositivi sono spesso utilizzati in maniera impropria, e ciò rappresenta ancora oggi la causa principale di fallimento terapeutico. L'insegnamento di una corretta tecnica di inalazione, la sua regolare verifica da parte del personale sanitario in occasione dei controlli clinici e la scelta di un dispositivo adeguato al singolo paziente rappresentano elementi fondamentali per garantire l'efficacia del farmaco prescritto¹⁶.

Aerosol pressurizzati predosati

Gli aerosol pressurizzati predosati (pMDI) sono pratici, economici e

multi-dose. Contengono propellenti. Anche con un'ottima tecnica inalatoria solo il 10% del farmaco erogato raggiunge le vie aeree periferiche, in quanto la maggior parte si deposita nell'orofaringe. Il limite maggiore dei pMDI è la necessità di una buona coordinazione tra l'erogazione e l'inalazione (tecnica mano-respiro). Per superare questo problema sono stati ideati i distanziatori, che limitano l'impatto dello spray sulla mucosa orale e conseguentemente aumentano la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni. I CSI a piccole particelle come il beclometasone o la ciclesonide extrafine rappresentano nuove formulazioni commerciali in grado di aumentare il deposito polmonare del farmaco e potenzialmente di migliorare il rapporto rischio/beneficio¹⁷.

Inalatori di polvere secca

Gli inalatori di polvere secca (DPI) sono dispositivi poco ingombranti, multi-dose, senza propellenti. Richiedono una discreta cooperazione che li rende adatti solo a bambini in età scolare. La percentuale del farmaco depositata nelle vie aeree periferiche è circa 15-20%. A causa dell'elevato deposito orofaringeo delle polveri è opportuno sciacquare la bocca dopo l'inalazione dei CSI per evitare gli effetti collaterali locali. Esistono pochi studi di confronto tra i diversi DPI e non è ancora ben chiaro se le differenze vantate dall'industria abbiano una reale importanza sul piano clinico.

Nebulizzatori

I nebulizzatori richiedono una coordinazione minima da parte del paziente, ma sono costosi e molto ingombranti. La percentuale di farmaco depositata nelle vie aeree periferiche è modesta (circa l'1-5%), ma alcuni accorgimenti tecnici (es. ampolle openvent) permettono di aumentarne la quantità. I nebulizzatori a ultrasuoni hanno il vantaggio di un rapido tempo di erogazione, ma non sono efficaci nell'erogare sospensioni o soluzioni viscosi. Questo è un aspetto a cui il medico deve prestare molta attenzione nel momento in cui prescrive specifiche formulazioni terapeutiche.

EFFETTI AVVERSI

Poiché alcuni meccanismi molecolari dei CS sono coinvolti anche nei processi fisiologici del nostro organismo, gli effetti antinfiammatori sono spesso accompagnati da effetti collaterali. I principali di questi in età pediatrica sono la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (IIS), il rallentamento della crescita, l'osteoporosi e gli effetti metabolici. I rischi dell'utilizzo prolungato dei CSS possono essere minimizzati utilizzando molecole a breve durata d'azione (es. prednisone, prednisolone), se possibile a giorni alterni¹⁸. Anche brevi cicli di CSS possono causare una soppressione dell'asse IIS, che in genere è seguita da un rapido ripristino della funzione surrenalica. Tuttavia, quattro o più cicli di steroidi orali espongono al rischio di persistente soppressione del surrene¹⁸ e aumentano il rischio di fratture¹⁹. I potenziali effetti dei CSS sullo sviluppo del cervello e del polmone non sono ancora ben noti. Ciò deve rappresentare per i pediatri un ulteriore motivo di attenzione quando si apprestano alla prescrizione di questi farmaci, particolarmente nei primi anni di vita.

I noti effetti collaterali legati alla somministrazione sistemica sono stati fortunatamente ridotti, ma non completamente eliminati, con l'introduzione in commercio dei CSI. Tali effetti dipendono in larga parte dal sistema di erogazione, dalla dose e dalle caratteristiche individuali del paziente²⁰. Il dibattito sul rapporto rischio/beneficio con l'utilizzo dei CSI in età pediatrica è stato ripetutamente affrontato e va al di là dello scopo di questo articolo. La maggior parte degli studi che hanno valutato gli effetti sistemici dei CSI sono stati effettuati in bambini in età scolare e in adolescenti. I pochi dati relativi ai bambini in età prescolare sono comunque abbastanza rassicuranti. Le conclusioni sulle conseguenze dell'uso dei CSI in età pediatrica²¹ possono essere così sintetizzate:

- Le manifestazioni cliniche legate alla soppressione surrenalica sono rare e quasi sempre correlate alla somministrazione di dosi elevate per periodi prolungati.

MESSAGGI CHIAVE

□ I corticosteroidi (CS) sono potenti farmaci antinfiammatori.

□ Agiscono attraverso meccanismi genomici indipendenti: a) aumentando la produzione di annessina 1 che blocca la sintesi della fosfolipasi A2, con inibizione nel rilascio dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana e successiva trasformazione in mediatori della flogosi (prostaglandine, trombossano, leucotrieni); b) inducendo la MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) fosfatasi 1, che inibisce direttamente la trascrizione di proteine infiammatorie; c) inibendo l'attività del fattore nucleare κB con riduzione dell'espressione della ciclossigenasi.

□ I diversi CS per via inalatoria variano per lipofilia, deposito polmonare e caratteristiche farmacodinamiche. Ma non c'è sicura evidenza scientifica di una differente risposta clinica tra i vari composti, a dosi equivalenti.

□ I vari dispositivi inalatori sono spesso utilizzati in maniera impropria e ciò rappresenta ancora oggi la principale causa di fallimento terapeutico.

□ I noti effetti collaterali legati alla somministrazione sistemica sono ridotti con l'uso dei CS per via inalatoria ma non completamente eliminati.

□ I benefici e i potenziali rischi dei CS dovrebbero essere sempre valutati con attenzione al momento della prescrizione.

- Dosi medio-basse dei CSI per lunghi periodi possono indurre un lieve rallentamento della crescita staturale, anche senza un'evidente alterazione dell'asse IIS. Tuttavia l'altezza finale in età adulta, anche se raggiunta più tardivamente, è sostanzialmente paragonabile a quella di pazienti non trattati con CSI.

- Gli effetti collaterali dei CSI sul metabolismo osseo non sono ancora ben chiari, ma sembrano essere dose-correlati. Né la mineralometria né i biomarker specifici hanno evidenziato un'alterazione della densità ossea o un incremento del rischio di fratture in seguito all'uso regolare di CSI a dosi medio-basse. Non esistono studi prospettici a lungo termine sulla densità ossea di bambini che hanno assunto CSI nei primi anni di vita.
- L'uso regolare dei CSI nel bambino non risulta associato allo sviluppo di cataratta, a effetti sul sistema nervoso centrale e all'incidenza di carie.
- Gli effetti avversi locali dei CSI (es. raucedine, candidosi orale) sono poco frequenti nel bambino, e la loro incidenza può essere ridotta adottando semplici accorgimenti.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Fernando Maria de Benedictis

e-mail:

debenedictis@ospedaleiriuniti.marche.it

Bibliografia

1. de Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. The role of corticosteroids in respiratory diseases of children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:44-57.
2. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
3. Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendes ES. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:235-8.

4. Morris HG. Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease. *Chest* 1985;88:133-41.
5. Belvisi MG. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:207-14.
6. Kankaanranta H, Lindsay MA, Gienbycz MA. Delayed eosinophil apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:77-83.
7. Boschetto P, Rogers DF, Fabbri LM, Barnes PJ. Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:605-9.
8. Cockcroft DW, Murdock KY. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:734-40.
9. Barnes PJ. Effects of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S70-S76.
10. Ellul-Micallef R. The acute effects of corticosteroids in bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1982;63:118-22.
11. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182-91.
12. Szefer SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:147-65.
13. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:868-75.
14. Arnaud A, Vervloet D, Dogue P, Orehek J, Charpin J. Treatment of acute asthma: effect of intravenous corticosteroids and beta2-adrenergic agonists. *Lung* 1979;156:43-8.
15. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J* 2003;21:989-93.
16. de Benedictis FM, Selvaggio D. Use of inhaler devices in pediatric asthma. *Paediatr Drugs* 2003;5:629-38.
17. Gulliver T, Morton R, Eid N. Inhaled corticosteroids in children with asthma. Pharmacology, determinants of safety and efficacy and other clinical considerations. *Paediatr Drugs* 2007;9:185-94.
18. Dolan LM, Kesarwala HH, Holroyde JC, Fischer TJ. Short-term, high-dose systemic steroids in children with asthma: The effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:81-7.
19. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Min Res* 2003;18:913-8.
20. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78.
21. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:208-20.