

# L'impiego della ciclosporina nelle malattie cutanee immuno-mediate

*A.Garcovich*

In questi ultimi anni la ciclosporina (CsA) è stata utilizzata con successo in molte malattie infiammatorie cutanee immuno-mediate diverse dalla psoriasi e dalla dermatite atopica. Il decreto ministeriale 16.10.2007 ha esteso l'impiego di ciclosporina in malattie autoimmuni gravi in cui vi sia evidenza scientifica di efficacia in letteratura, per cui anche in malattie cutanee a patogenesi immunologica è consentito l'utilizzo del farmaco erogabile dal SSL.

La ciclosporina (CsA) è un agente immunosoppressore che inibisce a livello intracellulare l'azione della calcineurina. L'inibizione della calcineurina, un enzima chiave per l'attivazione di fattori di trascrizione nucleari (NFAT) delle cellule T, causa la riduzione della trascrizione dei geni che codificano diverse citochine, in particolare l'interleuchina-2 (IL-2). L'IL-2 rappresenta uno dei principali fattori di attivazione delle cellule T in numerosi processi immunologici. L'inibizione della produzione di IL-2 determina una soppressione delle cellule T (T helper e T regolatorie) con una down-regulation della risposta immunitaria.

La CsA inibisce le cellule presentanti l'antigene (APC): cellule di Langerhans e cellule dendritiche. Ha un potente effetto antinfiammatorio: inibisce il rilascio di istamina, leucotrieni e PGD2 dai mastociti e basofili, blocca l'attività di varie molecole di adesione e inibisce la proliferazione dei cheratinociti in coltura. Tutte le malattie infiammatorie cutanee immuno-mediate in cui sono coinvolte cellule T effettrici attivate (Th1, Th2, Th17) sono suscettibili all'effetto della ciclosporina.

Vi sono diversi livelli di evidenza per l'efficacia di CsA in monoterapia per il trattamento di malattie infiammatorie acute e croniche della cute quali dermatite atopica, eczema nummulare, dermatite allergica da contatto. La CsA è agente terapeutico di prima scelta nel trattamento della dermatite atopica grave sia dell'adulto che infantile. L'adozione di cicli di trattamento pulsati (5 gg in, 2 gg off) permette l'uso prolungato (oltre 12 mesi) minimizzando gli effetti collaterali. La CsA è utilizzata con successo nella dermatite da contatto allergica, acuta, diffusa, in localizzazioni difficili (volto, pieghe flessurali, mani), come reset cutaneo e come trattamento di emergenza, in quanto non altera lo stato di sensibilizzazione e la risposta ai test allergometrici. Nell'eczema cronico delle mani, non responsivo a steroidi topici CsA può essere impiegata come trattamento sistemico di seconda linea efficace in tempi brevi (4-6 sett.) e con possibilità di ritrattamento in alternativa ad alitretinoina. Nelle dermatosi dell'interfaccia (lichen planus, lichen plano-pilare) CsA è risultata superiore ai corticosteroidi sistemici. Nelle dermatosi neutrofile, pioderma gangrenoso e sindrome di Sweet, l'impiego di CsA è trattamento appropriato di prima scelta in monoterapia o in associazione con steroidi sistemici. CsA è stata utilizzata come terapia di emergenza per reazioni paradosse in corso di psoriasi sotto immunosoppressione con TNF- $\alpha$  inibitori. Ci sono sufficienti evidenze cliniche di efficacia della CsA in monoterapia nel trattamento delle reazioni cutanee avverse a farmaci, eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN), in alternativa ai glicorticosteroidi sistemici (GCs) di cui è controversa efficacia ed outcome. L'efficacia di ciclosporina in queste patologie è motivata dall'inibizione dei meccanismi citotossici CD8+ e il potente effetto antiapoptotico attraverso l'inibizione di NF- $\kappa$ B, Fas-ligando e TNF- $\alpha$ . Altre indicazioni di emergenza per l'impiego di CsA sono il morbo di Bechet con uveite in atto, stomatite aftosa recidivante non responsiva a steroidi, necrobiosis lipoidica diabetorum (vasculite) degli arti inferiori con o senza ulcerazione.