

Ingenolo mebutato meccanismo di azione

S.Piaserico

La cheratosi attinica è una lesione indotta da radiazioni solari, caratterizzata dalla presenza di macule eritematose o squame cheratosiche che compaiono preferenzialmente su aree cutanee generalmente esposte al sole di diametro variabile da pochi millimetri a qualche centimetro.

La natura intrinseca della cheratosi attinica è tuttora oggetto di discussione. Da sempre considerata una lesione pre-neoplastica, la cheratosi attinica potrebbe essere definita secondo recenti orientamenti un carcinoma squamocellulare in situ (1).

Le lesioni presentano tipicamente in numero multiplo, sono caratterizzate da un grado d'ispessimento variabile ed a un colorito giallo-marrone. Si localizzano su una cute con evidenti segni di fotodanneggiamento. In alcuni casi, qualora l'ipercheratosi risulti particolarmente marcata le cheratosi attiniche tendono a protrudere verso l'esterno assumendo un aspetto clinico simile ad un corno (cosiddetto "corno cutaneo").

La loro comparsa quasi esclusivamente limitata alle zone foto esposte è legata alla loro patogenesi, intimamente legata all'azione cumulativa delle radiazioni solari sulla cute. Le aree tipicamente più coinvolte sono quindi il volto (in particolare fronte, dorso del naso, elice dell'orecchio, zigomi) ed il dorso delle mani. Nei soggetti privi di capelli, il cuoio capelluto appare particolarmente interessato da tali lesioni. Le cheratosi attiniche sono asintomatiche, e solo raramente pruriginose qualora infiammate.

EPIDEMIOLOGIA

Le cheratosi attiniche sono molto comuni. I principali fattori di rischio che ne condizionano la comparsa sono rappresentati dall'esposizione solare cronica, soprattutto per attività lavorativa (muratori, contadini, marinai etc) e il fototipo basso. Di conseguenza, le regioni caratterizzate da un'elevata irradiazione solare e abitate da individui con fototipo basso quali l'Australia, presentano tassi di prevalenza molto elevati, superiori al 40% (2).

Il tasso di progressione della cheratosi attinica verso il carcinoma squamocellulare è difficile da definire. Il rischio varia in relazione alla durata della lesione, alle caratteristiche del paziente quali il fototipo ed lo stato immunologico. Complessivamente, il tasso di progressione è stato stimato essere di circa il 10% (3).

APPROCCI TERAPEUTICI

I possibili approcci terapeutici alle cheratosi attiniche attualmente disponibili includono: crioterapia, exeresi chirurgica, diatermocoagulazione, dermoabrasione, terapia fotodinamica, applicazione topica di 5-fluorouracile, imiquimod, diclofenac, retinoidi topici, laser a CO₂. La scelta del tipo di terapia dipende dalla sede, dal numero di lesioni, dalle loro dimensioni e dalla persistenza delle lesioni dopo eventuali altre terapie e dalle condizioni cliniche, dall'età e dalle eventuali patologie concomitanti del paziente.

Recentemente è stato approvato l'EMA ha approvato l'uso di una terapia topica per le cheratosi attiniche, a base di Ingenolo Mebutato. Tale composto biologico è stato isolato dalla linfa della pianta *Euphorbiaeplus*.

Applicato per via topica sulla lesione da trattare, Ingenolo Mebutato penetra nella pelle con un meccanismo dipendente dalla concentrazione, con alte concentrazioni nell'epidermide e basse nel derma.

Negli strati superiori dell'epidermide, ad alte concentrazioni, l'Ingenolo Mebutato induce morte cellulare per necrosi primaria da rigonfiamento mitocondriale e successiva perdita di integrità delle membrane cellulari. Negli strati più profondi, nel derma, alle basse concentrazioni, induce una risposta infiammatoria

specifica caratterizzata da richiamo, attivazione ed infiltrazione di neutrofili e di altre cellule del sistema immunitario. I vantaggi offerti da questa terapia rispetto a quelle attualmente disponibili sono rappresentati dalla dimostrata efficacia (50-70% delle lesioni trattate) e dall'ottimo profilo di sicurezza unendo i vantaggi della terapia topica domiciliare alla breve durata di trattamento ed alla presenza di reazioni cutanee locali di lieve entità.

BIBLIOGRAFIA

1. Rowert-Huber J et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007; 156 (Suppl 3): 8-12.
 2. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 66): 31-3.
 3. Schwartz RA et al. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *JEADV* 2008; 22: 606-15.
-