

Che cos'è l'acne?

È un'affezione del follicolo sebaceo, tanto comune da poter essere considerata un fenomeno fisiologico della pubertà. È un disturbo primario della ghiandola sebacea, dovuto a un concorso di fattori: proliferazione anomala dei cheratinociti, ipertrofia della ghiandola, aumento quantitativo e alterazione qualitativa del sebo e, alla fine, proliferazione di batteri anaerobi, lipolisi, liberazione di radicali acidi, richiamo di leucociti, digestione della parete ghiandolare e del tessuto perifollicolare¹⁻⁴.

Invero la primissima lesione dell'acne è il *microcomedone*, che compare prima della pubertà, in corrispondenza dell'andrenarca, sugli 8-9 anni di età, indotto dagli ormoni del surrene.

Il vero *comedone* compare dopo circa 2 anni, dovuto al "rinforzo" degli androgeni di origine gonadica. L'acne è un fenomeno che si verifica in entrambi i sessi.

La lesione elementare dell'acne è dunque asettica?

La lesione elementare dell'acne è rappresentata dal *comedone*, che non è altro che l'evidenziarsi della ghiandola sebacea interessata, intasato dalle cellule ipercheratinizzate. Se l'orifizio della ghiandola è chiuso, il sebo all'interno rimane chiaro (*punti bianchi*). Se l'orifizio è invece beante, il comedone, costituito da materiale semisolido che intasa il colletto, diventa nero, perché si sporca, si impregna di polvere (*punti neri*). La consistenza e la quantità del sebo sono diverse nei due casi: cereo e semisolido, non abbondante nei punti neri, cremoso e abbondante nei bianchi.

Invece l'arrossamento e la papula sono dovuti a infezione?

Non necessariamente: il sebo può produrre di per sé una reazione papulosa non infetta. Più spesso però la flogosi è mantenuta dallo sviluppo di un anaerobio, il *Propionibacterium acnes*, che produce una lesione purulenta (*pustola*). Il *Propionibacterium* non è l'unico, ma è il principale agente infettivo. È lipofilo, e libera acidi grassi flogogeni.

La cronicizzazione delle lesioni porta alla formazione di una lesione nodulare o fibrocistica, che esita in tipiche cicatrici nodulari o retraenti.

L'ACNE VOLGARE

FILIPPO LONGO¹, FRANCO PANIZON²

¹Dermatologo, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; ²Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Il disturbo è soltanto un disturbo estetico?

Si potrebbe dire di sì, ma cosa vuol dire soltanto estetico? Ci sono delle lesioni che possono essere dolorose, cicatriziali e anche deturpanti; l'acne persistente riduce notevolmente le possibilità di impiego, si associa significativamente all'isolamento sociale e alla depressione, e tutto ciò in misura non molto distante da quanto possano fare altre malattie croniche apparentemente più importanti, come il diabete o l'artrite reumatoide⁵⁻⁷.

Vi sono differenti gradi di gravità del disturbo?

Sì, certo, e gli effetti di cui si parla sono proporzionali alla gravità. Lo è naturalmente anche l'impegno terapeutico, e il medico che si occupa dell'adolescente deve possedere un armamentario terapeutico adeguato.

È considerata *lieve* un'acne con meno di 10 elementi, in genere di dimensioni e profondità molto contenute, limitata al volto; *moderata*, un'acne che arrivi alla quarantina di elementi, che di solito interessano anche il tronco; *moderato-grave*, un'acne che arrivi al centinaio di elementi, al viso, al tronco e alla schiena, una parte dei quali è inevitabilmente di tipo cistico-nodulare; *grave*, l'acne nodulo-cistica conglobata, con elementi dolenti.

Possiamo definire l'acne una malattia dell'adolescente?

In linea di massima sì, anche se spesso meriterebbe il nome di disturbo piuttosto che quello di malattia e anche se l'adolescenza non è l'unica età in cui si verifica.

In quali altre età si osserva l'acne?

Nel neonato (20% dei neonati, in genere comedoni bianchi, sempre dovuta agli androgeni), molto più raramente nel primo e secondo anno di vita (*acne infantum*, predittiva di un'acne severa in adolescenza); in corso di trattamenti farmacologici (tipicamente con corticosteroidi). In alcuni casi persiste nell'adulto,

correlata o meno a deviazioni dell'equilibrio ormonale (come nella malattia fibrocistica dell'ovaio).

Le cause sono sempre le stesse a tutte le età?

Le cause le conosciamo imperfettamente, ma il rapporto con la steroidogenesi surrenalica (l'acne è comune nel maschio come nella femmina) è evidente, sia nel neonato che nell'adolescente.

L'esordio dell'acne adolescenziale correla cronologicamente sia con l'aumento della concentrazione sierica di deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) di origine surrenalica, sia con l'aumento dei vax-esteri nel sebo, sia con la quantità di sebo prodotto, tre fenomeni tra loro correlati¹. Più che al DHEA-S, l'effetto sulla ghiandola sebacea è dovuto al suo metabolita 5-alfa-diidrosterone, dotato di un più potente effetto androgeno, prodotto localmente per opera della 5-alfa-reduttasi^{8,9}.

La comparsa dell'acne, la sua durata e la sua gravità sembrano, da quanto si è detto sinora, funzione di elementi costituzionali più che di eventi acquisiti. Dunque è pensabile che la terapia non ne possa modificare la storia naturale.

In effetti, sembra proprio che sia così, e il trattamento dell'acne è piuttosto mirato a limitare gli effetti immediati e a distanza del disturbo, che non a modificarne la storia naturale, anche se poi è difficile distinguere tra i due obiettivi. In altre parole, l'acne, nella grande maggioranza dei casi, guarisce da sé^{10,11}.

Quali sono le armi a disposizione del medico e qual è il loro razionale?

Abbiamo già detto che si tratta di contenere, più che di curare, il fenomeno (anche se il trattamento più "radicale", l'acido retinoico per via sistemica, sembra quasi poter portare a conclusione il disturbo in più della metà dei soggetti "resistenti").

Le linee principali del trattamento considerano, anche associati, i battericidi (gli antibiotici, ma anche il benzoil-perossido, che è un battericida oltre che un cheratolitico e un inibitore della lipolisi), poi i retinoidi, e infine alcuni ormoni (estrogeni: ciproterone e spironolattone). Il razionale degli antibatterici è ovvio; i retinoidi agiscono specificamente sulla cheratinizzazione dell'epitelio follicolare, ma anche sulla flogosi legata alla risposta dei *toll-like receptors* nei riguardi del propionibatterio¹²; infine, gli estrogeni, il ciproterone e lo spironolattone, antagonizzano l'effetto primario degli androgeni¹³.

Ma non c'è uno spazio per il trattamento topico?

Sì certo, anzi, è il trattamento di prima linea. Nelle forme più lievi, comedoniche o papulose, un trattamento dermatologico detergente, quotidiano, diverso in funzione della pelle (gel o lozioni per le pelli grasse, creme per le pelli secche e irritabili), o anche la semplice acqua e sapone, sono indicati, senza però l'evidenza di una efficacia dimostrabile ed evitando ogni "accanimento". Se l'acne è più fastidiosa e con più estesa componente purulenta, le preparazioni locali a base di antibiotico, somministrate giorno per giorno (clindamicina o eritromicina), possono rappresentare un'utile associazione.

Tenendo conto dell'efficacia e degli effetti collaterali, potremmo considerare come farmaco di primo impiego il benzoil-perossido, a bassa concentrazione (2,5-5%), in soluzione acquosa (minore effetto irritante); come seconda linea potremmo scegliere i retinoidi locali (tretinoina, tazarotene, adapalene), che costituiscono certamente il tipo di farmaco più efficace per una terapia di fondo. Agli antibiotici locali si può attribuire solo un ruolo marginale, utilizzandoli preferibilmente in associazione con gli altri farmaci, anche perché inducono facilmente resistenza.

Dunque, i retinoidi locali rappresentano già una tappa avanzata, sicura e quasi sempre risolutiva. Quando si deve passare dal trattamento topico al trattamento generale?

Dipende dalla situazione della malattia al momento in cui il paziente si presenta. Un trattamento antibiotico per via generale (minociclina 50-100 mg/die, doxiciclina 50-100 mg/die, trimetoprim-sulfa-

mide) è certamente indicato anche al "secondo stadio", cioè per l'acne moderata. Comunque, è evidente che il passaggio alla via orale è un passo in più, che utilizza poi essenzialmente gli stessi farmaci che si usano per via topica.

Dal momento in cui si passa alla via orale il trattamento antibiotico può essere considerato come il primo gradino. La minociclina e la doxiciclina, mantenute per cicli di qualche mese (almeno tre), producono effetti significativi, con un abbassamento dello "score" di malattia superiore al 50%, ma l'effetto non si vede prima di un mese. L'acquisizione di resistenze è frequente, e anche per questo l'associazione con benzoil-perossido, se ben tollerato, è consigliabile.

L'acido isotretinoico (tretinoina 0,5-mcg/kg/die) ha un effetto antibatterico (inibisce la crescita del propionibatterio), anticomedonico (normalizza la differenziazione dei cheratinociti), di freno sulla ipertrofia ghiandolare e di riduzione della produzione di sebo. È certamente il farmaco più potente, l'unico che riesce a indurre una remissione definitiva dell'acne. Un successo terapeutico si ottiene nella quasi totalità dei casi; in quasi la metà questo successo è definitivo, in altri è seguito da una ricaduta più lieve, e solo un 20% richiede ripetuti cicli di terapia.

L'isotretinoina è teratogena e richiede, nelle donne, l'esclusione della gravidanza al momento di iniziare la terapia, e una successiva protezione estro-progestinica, protratta oltre la durata della terapia.

L'acido isotretinoico ha anche altri effetti indesiderati: la mucosa nasale può diventare secca e facilmente colonizzata dallo stafilococco; c'è un aumento dei trigliceridi e del colesterolo; può aumentare il livello delle transaminasi, possono verificarsi artralgie, e sembra quasi certo che possa produrre anche disturbi nella sfera psichica, in particolare episodi di depressione maggiori¹⁵ (che peraltro, come abbiamo detto, sono già relativamente comuni nei soggetti con acne moderato-grave e grave). Tutti questi effetti spiegano perché l'acido isotretinoico per via generale, il più efficace tra i trattamenti dell'acne, sia collocato all'ultimo posto, alla fine della scalinata terapeutica.

E qual è il profilo di sicurezza dei retinoidi topici?

Ottimo. Danno modesti disturbi locali

(eritema, secchezza, prurito, desquamazione), variabili da paziente a paziente e minimizzabili, evitando l'esposizione al sole e scegliendo l'eccezione¹⁴.

E qual è lo spazio per la terapia ormonale?

Come abbiamo visto, un trattamento estrogenico va associato all'acido retinoico nelle donne fertili, ma può essere utilizzato anche indipendentemente, con vantaggi misurabili. L'associazione con lo spironolattone, utilizzato come antiandrogeno, ha un'utilità aggiuntiva, anche questa misurata. Il trattamento ormonale richiede alcuni mesi per far riconoscere la sua efficacia, e questa è dell'ordine del 30%. Trova indicazioni specialmente nelle donne con localizzazione prevalente alla parte bassa del viso e nelle ragazze con altri segni di virilismo. In queste, la pillola estrogeno-progestinica risulta efficace¹⁶.

In sostanza, tante vie, diversamente impegnative e diversamente efficaci, ma nessuna precisa linea guida?

Forse è così, e forse no. Una scaletta naturale è dettata dal buon senso: detergenti, quando ancora il problema non è un problema; poi benzoil-perossido locale e antibiotici per via generale; poi acido retinoico e/o benzoil-perossido locali; infine acido retinoico per via generale con l'eventuale aggiunta della terapia ormonale, in casi clinicamente selezionati e che rispondano in misura insoddisfacente, ricordando che l'associazione di differenti principi terapeutici è più che mai ragionevole, che il passaggio alla terapia generale non esclude l'applicazione locale, e che le ondate terapeutiche possono essere cicliche e alternate (generale-locale).

Certo, la conduzione di un'acne grave necessita di un'esperienza che un pediatra difficilmente può raggiungere. Ma siccome un'acne, almeno lieve, interessa il 90% dei ragazzi, il pediatra deve essere capace di maneggiare la malattia almeno nei suoi primi gradini e conoscere dove porta la scala.

Il sole?

In estate l'acne usualmente migliora, ma qualcuno dice che questo è dovuto all'attenuarsi delle cause di stress e al miglioramento stagionale della depressione.

Altri farmaci?

Sì, ci sono altri farmaci, sperimentati anche abbastanza largamente e con discreto successo. Uno di questi è l'acido azelaico che, così come gli altri, ha effetti complessi, sia battericidi sia cheratolitici sia sulla produzione del sebo; può essere usato in associazione e ha un'efficacia media sugli score del 20% circa. Nelle forme cistiche l'iniezione di corticosteroidi riduce l'entità della flogosi e della dolorabilità. Ma abbiamo detto che già così la scelta di interventi è fin troppo larga.

Bibliografia

- Darmstadt GL, Salbury R. Acne. In: Nelson Textbook of Pediatrics, ed 17, 2004:2242.
- Brown S, Shalita A. Acne vulgaris. Lancet 1998;351:1871.
- Webster GF. Acne vulgaris. BMJ 2002; 325:475.
- Bergfeld WF. The pathophysiology of acne vulgaris in children and adolescents. Cutis 2004;74(3):189-92.
- Mallon E, Newton JN, Klassen A, et al. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. Br J Dermatol 1999;140:672.
- Koo J. The psychosocial impact of acne. Patients perceptions. J Am Acad Dermatol 1995; 32:525.
- Cunliffe WJ. Acne and unemployment. Dr J Dermatol 1986;115:386.
- Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, et al. Activity of 5-alfa-reductase and 17-beta-hydroxi steroid dehydrogenase in the infratubulum of subjects with and without acne vulgaris. Dermatology 1998;196:38.
- Lucky AW, Biro FM, Simbart LA, et al. Prediction of severity of acne vulgaris in young adolescent girls. Result of five year longitudinal study. J Pediatr 1997;130:30.
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. J Am Acad Dermatol 2003;49:S1-37.
- James WD. Acne. N Engl J Med 2005; 352:1463.
- Vega B, Jonarrd A, Michel S. Regulation of toll-like receptor. 2 expression by adapalene. J Europ Acad Dermatol Venereol 2002; 16:23.
- Shaw JC, White LE. Long term safety of spironolactone in acne. Results of an 8-years study. J Cutan Med Surg 2002;6:541.
- Phillips TJ. An update on the safety and efficacy of topical retinoids. Cutis 2005; 75(suppl.2):14-22.
- Hull PR, D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. Am J Clin Dermatol 2003; 4:493.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD004425.

LE GIORNATE DI MEDICO E BAMBINO

Alessandria, 7-8 aprile 2006 - Hotel Marengo

Venerdì 7 aprile**Mattino**

Tre casi "giovani": la parola agli specializzandi

Problemi correnti

Il bambino che non mangia mai

Bambini corti e bambini lunghi

Teste piccole, teste grandi, teste "storte"

Aggiornamento

Anemie 2005: facili e difficili

Gialla e articolo dell'anno letto dall'autore

Editoriale**Pomeriggio**

Tre casi "giovani": la parola agli specializzandi

La "Gazzetta del Nord Ovest"

Parlano i pediatri del NO: sei casi in un'ora

Pediatria e OLS. La pediatria tira le somme

Cosa sono diventati:

- i neonati VLBW
- i bambini con ADHD
- i bambini dipendenti dalla NPT
- i bambini con asma grave
- i bambini di genitori separati

- i bambini adottati (da vicino e da lontano)
- i nati da inseminazione eterologa

La Tavola Rotonda è impostata partendo dalla presentazione di un caso che esemplifica il problema.

Sabato 8 aprile**Mattino**

Tre casi "giovani": la parola agli specializzandi

Tavola Rotonda (Problemi correnti)

1 farmaco (insulina vecchia e nuova)

1 vaccinazione (varicella)

1 malattia (il vomito ciclico)

1 segno: la splenomegalia

1 test: anti-tTG in un minuto

La chirurgia estetica in pediatria: lusso o necessità?

Le orecchie a sventola

Angiomi e anomalie vascolari

Petto scavato

Arti corti

Nella sindrome di Down

Nei Paesi in via di sviluppo

Premiazioni per le migliori presentazioni giovani

L'editoriale del prof. Panizon



PER IL CONGRESSO SARANNO RICHIESTI I CREDITI FORMATIVI (ECM)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Fernando Pesce, Giorgio Longo, Federico Marchetti, Franco Panizon, Giorgio Tamburlini, Alessandro Ventura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

 Quickline Traduzioni&Congressi
via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586 - Fax 040 7606590
e-mail: congressi@quickline.it <http://www.quickline.it>