

Dermakos

Dermatologia Estetica Medica Chirurgia Estetica

upmed
pag. 56 CHERATOSI ATTINICA
pag. 64 PSORIASI

20
ANNI
ANNIVERSARIO

Medicina estetica
Il ruolo sociale

Dermocosmesi
**Adolescenti
e skincare**

Dermatologia
**Dermatite
e probiotici**

Le promesse
DELL'AI





Nuovi trattamenti per **ACNE, MACCHIE, DERMATOPOROSI**

Lo stato dell'arte delle terapie disponibili per alcune delle patologie cutanee più diffuse

di **AIDECO** / Associazione Italiana Dermatologia e Cosmetologia



La dermatologia è probabilmente il campo della medicina nel quale le novità in termini di trattamento sono più frequenti e i cambiamenti più veloci, grazie alla spinta continua del mondo dell'industria cosmetica e alla sovrapposizione con l'area della medicina estetica, in costante crescita e sviluppo. Basta sfogliare riviste, guardare la tv o, ancor di più, informarsi su internet, per rendersi conto di quanti nuovi approcci possibili vengano offerti ai pazienti che soffrono di disturbi cutanei, spesso non gravi ma comunque fastidiosi e con un notevole impatto sulla qualità di vita. Va, infatti, considerato che molte condizioni cutanee, seppur non compromettendo la salute generale, hanno un notevole impatto sull'aspetto estetico dell'individuo e causano disagi psicologici che, inevitabilmente, compromettono la sfera sociale e affettiva di chi ne è colpito.

Tra le alterazioni dermatologiche più frequenti nella popolazione ci sono l'acne, molto comune nell'adolescenza; le macchie, caratteristiche dell'età adulta; la dermatoprosi, tipica dell'età più avanzata.

Acne

L'obiettivo principale del trattamento dell'acne è controllare e trattare le lesioni esistenti, prevenire il più possibile cicatrici permanenti, limitare la durata del disturbo e ridurre al minimo la morbilità. La scelta del regime terapeutico più appropriato si basa su considerazioni che riguardano le condizioni di salute generale del paziente, la gravità del suo quadro clinico, la sua situazione endocrinologica, le sue preferenze e l'aderenza alla terapia.

Può essere trattata per via topica (retinoidi, antibiotici e combinazioni retinoide/benzoilperossido (BPO), BPO/antibiotico

4 FATTORI

L'acne è una comune malattia infiammatoria cronica che colpisce l'unità pilosebacea della cute. Sono quattro i fattori patologici ben noti come responsabili dell'acne, che rappresentano anche i target per la terapia: l'aumento della produzione di sebo, la cheratinizzazione follicolare irregolare, la proliferazione di *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e l'infiammazione dell'area coinvolta^[1]. Dal punto di vista clinico, l'acne si manifesta con comedoni aperti (punti neri), comedoni chiusi (punti bianchi) e lesioni infiammatorie come papule, pustole e noduli^[2]. Nelle sue varie forme e stadi di gravità, l'acne colpisce circa l'80% dei giovani adulti e degli adolescenti, ma negli ultimi anni è stata osservata in pazienti più giovani a causa dell'inizio precoce della pubertà^[3]. Nella maggior parte dei casi, scompare entro i vent'anni del paziente; a volte può persistere nell'età adulta, più spesso nelle donne^[4]. L'acne provoca spesso disagio e stress emotivo, e può lasciare cicatrici permanenti sulla pelle^[5].

D.



D.

I trattamenti per l'iperpigmentazione richiedono spesso molto tempo per mostrare i risultati e incontrano una scarsa compliance da parte del paziente



o retinoide/antibiotico), o sistemica (retinoidi e antibiotici per os, terapie ormonali). Nonostante in campo farmacologico non ci siano grandi novità, sono al vaglio oggi nuove strategie di trattamento (rivalutazione dell'uso di antibiotici orali, uso di antibiotici a dosaggio sub-antimicrobico, uso di isotretinoina a basso dosaggio).

È, inoltre, possibile il ricorso a peeling chimici, a terapie "fisiche" come l'estrazione del comedone, la crioterapia, l'elettrocauterizzazione, i corticosteroidi intralesionali e a trattamenti ottici, ovvero la fototerapia e la terapia fotodinamica. I laser ablativi frazionati sono utilizzati in genere per trattare gli esiti cicatriziali^[11]. Nonostante l'acne sia stata ampiamente studiata nel suo meccanismo eziopatogenetico e le opzioni di trattamento siano molte, la ricerca di nuovi metodi di trattamento è attiva e continua, a causa della crescente resistenza del *C. acnes* agli antibiotici disponibili, vista anche la richiesta dei pazienti di alternative ai farmaci più naturali e prive di effetti collaterali. Sono state proposte molte terapie "alternative complementari" a base di estratti vegetali, con attivi che influenzano l'androgenicità, l'iperseborrea, l'infezione, l'infiammazione e l'ipercheratinizzazione associate all'acne, o con effetto idratante e lenitivo per mitigare gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati; tra queste, il tè verde, ricco in epigallocatechine ad attività antinfiammatoria, antiossidante e antimicrobica^[12]; il tea tree oil (olio di *Melaleuca alternifolia*), con attività antimicrobica^[13]; il resveratrolo, con attività antiproliferativa, antinfiammatoria e inibitoria sul *C. ac-*

nes^[14]. Gli estratti vegetali arricchiscono la composizione di cosmetici adiuvanti per l'acne, affiancando attivi "storici", come alfa e beta-idrossiacidi, niacinamide, acido azelaico, o minerali come rame e zinco, e costituendo spesso con essi associazioni brevettate. Con la conoscenza sempre più approfondita del microbiota cutaneo e della sua influenza in diverse patologie compresa l'acne, sono disponibili oggi anche prebiotici, come oligosaccaridi, e postbiotici (acidi grassi, oligopeptidi, glicopeptidi, peptidi antimicrobici) con lo scopo di preservare vitalità e funzionalità dei batteri "buoni" presenti sulla pelle, e contrastare il *C. acnes* senza i problemi legati all'antibiotico-resistenza. Altri attivi proposti di recente sono il dapsona topico, con attività antibatterica e antinfiammatoria, anche se il suo preciso meccanismo d'azione contro l'acne è ancora sconosciuto; la taurina bromamina e la taurina clorammina, con proprietà antiossidante e antinfiammatoria; l'acido laurico, acido grasso con proprietà antimicrobiche e antinfiammatorie. Sono in sperimentazione anche dei vaccini contro l'acne, con anticorpi monoclonali diretti contro una tossina prodotta da *C. acnes*, allo scopo di ridurre la risposta infiammatoria scatenata dall'attività di questo batterio^[15]. Infine, è molto attiva la ricerca anche nel campo formulativo, con nuove formulazioni (microspugne, liposomi, nanoemulsioni, schiume aerosol) per migliorare la biodisponibilità e la penetrazione degli attivi, oltre alla compliance del paziente che deve fare un utilizzo prolungato di questi trattamenti^[15].



DISTURBI DELLA PIGMENTAZIONE

I disturbi della pigmentazione come il melasma, le iperpigmentazioni post-infiammatorie o le macchie da fotodanneggiamento attinico costituiscono il più comune motivo di consultazione dermatologica nella fascia di età 40-45 anni^[6]. Nelle iperpigmentazioni, l'incurimento della pelle è per lo più causato dall'aumento della produzione di melanina o dai depositi di emosiderina^[7]. L'aumento della produzione di melanina deriva dall'attivazione dei melanociti dovuta agli ormoni della gravidanza, alla luce solare o alle infiammazioni locali. Il deposito di emosiderina può essere, invece, causato da un aumento della pressione idrostatica (come nell'insufficienza venosa cronica), da una vasculite dei piccoli vasi o dalla distruzione dei vasi (dopo scleroterapia, formazione di ematomi postchirurgici e terapia laser cutanea)^[8]. Poiché i disturbi della pigmentazione possono alterare l'aspetto dei pazienti e peggiorare la loro qualità di vita, è spesso richiesta una terapia schiarente.

D.



FRAGILITÀ CUTANEA NELL'AGEING

Quando nel 2007 Kaya e Saurat hanno coniato il termine "dermatoporosi" per dare un nome alla fragilità cutanea cronica dell'invecchiamento cutaneo, speravano di trasmettere il senso di vulnerabilità della pelle in modo simile a quello dell'osteoporosi per le ossa, e anche la necessità della prevenzione. Questa condizione è caratterizzata da una progressiva perdita della funzione barriera della pelle e può essere distinta in primaria, ovvero legata all'età avanzata e alla fotoesposizione cronica, e secondaria, quando indotta da farmaci e fattori ambientali. Essa è generalmente classificata in quattro stadi principali con crescente morbilità e mortalità^[9]. La dermatoporosi si manifesta inizialmente con atrofia, porpora senile e pseudocicatrici e, negli stadi più avanzati, con lacerazioni, ematomi e necrosi. È una condizione cutanea molto comune; nelle varie casistiche riportate in letteratura, sembra colpire circa il 30% dei soggetti con età superiore ai 60 anni^[10].

D.

Macchie

Le macchie rappresentano una dura sfida per il dermatologo, vista la loro persistenza e la scarsa risposta ai trattamenti, oltre a costituire motivo di stress e insoddisfazione per l'individuo che ne è colpito. I trattamenti per l'iperpigmentazione, infatti, richiedono spesso molto tempo per mostrare i risultati e incontrano una scarsa compliance da parte del paziente. Il primo approccio terapeutico prevede l'uso di formulazioni topiche schiarenti per fermare, ostacolare e/o prevenire le fasi del processo di produzione del pigmento; i più noti depigmentanti sono l'idrochinone, in Italia prescrivibile solo in forma galenica visti i rischi carcinogenetici e di ocronosi endogena legati al suo utilizzo prolungato, e diversi acidi (cogico, glicolico, azelaico, mandelico, retinoico, glicirretico, ellagico). Altri topici comunemente utilizzati sono la vitamina C ed E, la niacinamide, il resorcinolo, l'arbutina, il resveratrolo, l'acido fitico, la silimarina, con effetto principalmente antiossidante. Tra le nuove potenziali opzioni terapeutiche, si riscontrano il tiamidolo, il *Polypodium leucotomos* e il glutathione^[6]. Due sostanze depigmentanti oggi molto studiate sono l'acido tranexamico, un agente fibrinolitico con proprietà antiplasminiche attivo sia per uso orale che topico e intradermico^[16], e la cisteamina cloridrato, pre-cursore del coenzima A, disponibile in forma topica. Gli approcci di seconda linea includono i peeling chimici e la terapia laser (laser Q-switched, Fraxel, luce pulsata). Tuttavia, queste terapie hanno alcuni limiti (non possono essere effettuate nei mesi estivi, ad esempio) ed effet-

D.**Lo specialista deve conoscere e saper decifrare i trend ai quali il paziente si riferisce, personalizzando l'approccio terapeutico**

ti avversi come eritema, desquamazione e secchezza della pelle, rischio di iperpigmentazioni soprattutto nei fototipi scuri, e, inoltre, richiedono una lunga durata per mostrare effetti visibili. La resistenza delle macchie, soprattutto se profonde e di vecchia data, ai trattamenti disponibili, ha fornito spazio per ulteriori ricerche su nuove alternative per la loro gestione; queste includono nuove formulazioni per veicolare più efficacemente gli attivi (nanovettori lipidici solidi, liposomi), sostanze fitochimiche, plasma ricco di piastrine (PRP), microneedling^[17].

Per ciò che riguarda la terapia sistemica, i rimedi orali più promettenti per l'iperpigmentazione sembrano essere l'acido tranexamico, il glutatione, l'isotretinoina e la proantocianidina^[18].

Non va dimenticato, poi, che qualunque trattamento depigmentante non può prescindere da un'adeguata fotoprotezione. I moderni filtri solari, oltre ad allargare lo spettro di protezione ai raggi IR e alla luce visibile, possono anche essere formulati specificatamente per pelli con macchie; in questo caso, possono essere arricchite con sostanze antiossidanti o con pigmenti che uniformano l'aspetto e il colorito cutaneo.

Dermatoporosi

Per quanto riguarda la dermatoporosi, il primo approccio è sicuramente la prevenzione: questa è possibile limitando l'esposizione a noti induttori di questa condizione della pelle, ovvero fattori estrinseci come radiazioni ultraviolette, inquinamento, fumo e farmaci come corticosteroidi topici e sistemici^[10]. Il trattamento della der-

matoporosi è comunque possibile, sebbene i migliori risultati si ottengano nella fase I, quando ancora non ci sono lacerazioni e ulcerazioni. Considerando che il *primum movens* di questo disturbo è l'alterazione della barriera cutanea, l'applicazione di prodotti emollienti può certamente essere raccomandata per il ripristino della barriera epidermica. Ad esempio, l'uso continuativo di crema idratante e "sponde del letto imbottite" sono state associate a un minor numero di lacerazioni cutanee tra i pazienti anziani ricoverati^[19].

I retinoidi topici sono un pilastro nel trattamento della pelle atrofica; numerosi studi riportano una riduzione dell'atrofia cutanea dopo l'applicazione di tretinoina topica^[20]. Il trattamento topico della pelle atrofica dell'avambraccio di pazienti con dermatoporosi, con frammenti di acido ialuronico di dimensioni intermedie (HAFi) all'1% per un mese, ha determinato un significativo miglioramento clinico. L'HAFi topico

con retinaldeide topica allo 0,05% ha dimostrato un effetto sinergico più pronunciato sulla proliferazione dei cheratinociti rispetto ad entrambe le soluzioni singolarmente. Altre modalità topiche per aumentare lo spessore della pelle includono gli alfa-idrossiacidi, come l'acido lattico, o deidroepiandrosterone all'1% (nelle donne) (21,22). Anche la vitamina C topica al 5% e il fattore di crescita epidermico umano topico (h-EGF) sono stati utilizzati per migliorare la porpora senile di Bateman. Per quanto riguarda l'approccio sistemico, è certamente importante un adeguato apporto nutrizionale proteico per favorire la guarigione delle ferite o sostituire le normali perdite di tessuto. L'integrazione orale di deidroepiandrosterone (DHEA), un debole androgeno prodotto dalle ghiandole surrenali, per la profilassi delle lacerazioni cutanee, necessita di ulteriori ricerche, mentre nelle donne in post-menopausa, la terapia sostitutiva con estrogeni è ben consolidata nell'inversione dell'atrofia cutanea. Integratori a base di bioflavonoidi di agrumi sono stati testati con buoni risultati nel trattamento della porpora senile^[10].

Conclusioni

La ricerca in campo farmacologico e cosmetico nell'area dermatologica è in continua evoluzione. Una domanda sempre crescente di trattamenti efficaci ma ben tollerati e non invasivi, con grande attenzione al mondo fitoterapico percepito come più naturale e, quindi, meno dannoso, indirizzano la ricerca verso trattamenti alternativi al farmaco convenzionale. È sicuramente necessario avere ampie casistiche

e seguire metodi di valutazione standardizzati per poter valutare la reale efficacia dei nuovi trattamenti in sviluppo, così come la loro effettiva capacità di coadiuvare o, in alcuni casi, sostituire le terapie farmacologiche convenzionali. Purtroppo, le novità terapeutiche e le linee di ricerca sono spesso riportate in modo scorretto e sensazionalistico dai mezzi di comunica-

zione e dai social media, creando così nei pazienti disinformazione e aspettative irrealistiche. Dal canto suo, lo specialista deve conoscere e saper decifrare i trend ai quali il paziente si riferisce, rispondendo al suo bisogno di salute sulla base delle evidenze scientifiche e personalizzando al massimo l'approccio terapeutico per ottenere il miglior risultato possibile. **D**

Bibliografia

- [1] Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J., Shalita A.R., Thiboutot D. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49:S1–S37. doi: 10.1067/mjd.2003.618;
- [2] Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., Lucky A.W., Shalita A.R., Siegfried E.C., Thiboutot D.M., van Voorhees A.S., Beutner K.A., Sieck C.K., et al. Guidelines of care for Acne vulgaris management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56:651–663. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.048;
- [3] Lavers I. Diagnosis and management of Acne vulgaris. *Nurse Prescr.* 2014;12:330–336. doi: 10.12968/npre.2014.12.7.330;
- [4] Bershad S.V. The modern age of acne therapy: A review of current treatment options. *Mt Sinai J. Med.* 2001;68:279–285;
- [5] Feldman S., Careccia R.E., Barham K.L., Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am. Fam Physician.* 2004;69:2123–2130;
- [6] Charoo NA. Hyperpigmentation: Looking beyond hydroquinone. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Oct;21(10):4133-4145. doi: 10.1111/jocd.14746;
- [7] Bossart S, Ramelet AA, Willenberg T, Cazzaniga S, Baumgartner M, Heidemeyer K, Hunger RE, Seyed Jafari SM. Skin Hyperpigmentation Index Facilitating Quantification of Hyperpigmentation in Clinical Practice. *Dermatology.* 2021;237(3):486-488. doi: 10.1159/000509160;
- [8] Bossart S, Cazzaniga S, Willenberg T, Ramelet AA, Baumgartner M, Hunger RE, Seyed Jafari SM. Skin hyperpigmentation index: a new practical method for unbiased automated quantification of skin hyperpigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jul;34(7):e334-e336. doi: 10.1111/jdv.16312;
- [9] Wollina U, Lotti T, Vojvotic A, Nowak A. Dermatoporosis - The Chronic Cutaneous Fragility Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Aug 30;7(18):3046-3049. doi: 10.3889/oamjms.2019.766;
- [10] Dyer JM, Miller RA. Chronic Skin Fragility of Aging: Current Concepts in the Pathogenesis, Recognition, and Management of Dermatoporosis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(1):13–18;
- [11] Fox, L.; Csongradi, C.; Aucamp, M.; Du Plessis, J.; Gerber, M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules* 2016, 21, 1063. <https://doi.org/10.3390/molecules21081063>;
- [12] Zaveri, N.T. Green tea and its polyphenolic catechins: Medicinal uses in cancer and noncancer application. *Life Sci.* 2006, 78, 2073–2080;
- [13] Bowe, W.P.; Shalita, A.R. Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med. Surg.* 2008, 27, 170–176;
- [14] Fabbrocini, G.; Staibano, S.; De Rosa, G.; Battimiello, V.; Fardella, N.; Gennaro, I.; La Rotonda, M.I.; Longobardi, A.; Mazzella, M.; Siano, M.; et al. Resveratrol-containing gel for the treatment of Acne vulgaris: A single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2011, 12, 133–141;
- [15] Simonart, T. Newer approaches to the treatment of Acne vulgaris. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2012, 13, 357–364;
- [16] Wang JV, Jhawar N, Saedi N. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019 Aug;12(8):E73-E74. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31531176; PMCID: PMC6715124;
- [17.A] Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021 Nov;34(6):1000-1014. doi: 10.1111/pcmr.12986;
- [17] Shimshak SJE, Tolaymat LM, Haga CB, Dawson NL, Gillis MS, Yin M, Kirsch B, Cooper M, Sluzevich JC. A Review of Oral Therapies for the Treatment of Skin Hyperpigmentation. *J Cutan Med Surg.* 2022 Mar-Apr;26(2):169-175. Doi: 10.1177/12034754211045391;
- [18] Skiveren J, Wahlers B, Bermark S. Prevalence of skin tears in the extremities among elderly residents at a nursing home in Denmark. *J Wound Care.* 2017;26(Sup 2):S32–S36;
- [19] Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, et al. Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin. *J Am Med Assoc.* 1988;259:527–532;
- [20] Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol.* 2006;15(6):406–420;
- [21] Kaya G. New therapeutic targets in dermatoporosis. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(4):285–288.