

Dermakos

Dermatologia **Estetica** Medica **Chirurgia** Estetica

upmed

pag. **58** DERMATITE ATOPICA
pag. **66** PSORIASI

SPECIALE
CONGRESSO AGORÀ
**Per un'estetica
respons-abile**

Rinoplastica
**Le nuove
consapevolezze**

Medicina restitutiva
Ridare benessere

TEENE E
CHIRURGIA



Considerato anche l'impatto psicologico della perdita di capelli femminile, agire subito è fondamentale

a cura di **Aideco** / Associazione italiana di dermatologia e cosmetologia

Caduta dei capelli nella donna: **TERAPIE FARMACOLOGICHE E TRATTAMENTO COSMETICO**

Una capigliatura sana e fluente rappresenta fin dall'antichità un aspetto fondamentale nella caratterizzazione della bellezza femminile. Per le donne, infatti, ancor di più che per gli uomini, capelli folti e sani generano sentimenti di autostima, fiducia in sé stessi, riflettono la capacità di cambiamento, sicurezza e costituiscono un aspetto cruciale per l'interazione sociale^[1]. È per questo motivo che il problema della perdita dei capelli, seppure nella maggior parte dei casi prettamente estetico, riveste un'importanza fondamentale nel vissuto di una donna.

Telogen effluvium: epidemiologia e clinica

La condizione più comune di caduta e diradamento dei capelli in una donna è il telogen effluvium (TE), un disturbo del cuoio capelluto caratterizzato dalla caduta diffusa dei capelli, senza anomalie cicatriziali (per questo viene annoverata tra le cosiddette alopecie non cicatriziali).

L'insorgenza del telogen effluvium è stata correlata a una varietà di insulti che possono essere di natura fisica, psicologica o chimica. Essendo la maggior parte dei casi di TE subclinici, la sua reale incidenza non

CAUSE DI TELOGEN EFFLUVIUM

- **Farmaci.** Numerosi farmaci possono causare la caduta dei capelli in fase telogen, che in questi casi di solito inizia dopo 12 settimane di assunzione. Anche i cambiamenti nel dosaggio dei farmaci possono portare a una caduta eccessiva. I farmaci implicati includono pillole contraccettive orali, androgeni, retinoidi, beta-bloccanti, ACE inibitori, anticonvulsivanti, antidepressivi e anticoagulanti (eparina).
- **Stress fisiologico.** L'aumento dello stress fisiologico, come avviene in caso di traumi chirurgici, febbre alta, malattie sistemiche croniche ed emorragia, può causare TE. Anche il parto può fungere da trigger; il telogen gravidarum si verifica circa tre mesi dopo il parto.
- **Stress emotivo.** La relazione tra stress emotivo e caduta dei capelli è ambigua poiché la caduta dei capelli stessa è una fonte di stress emotivo per il paziente.
- **Condizioni mediche.** Numerosi disturbi medici possono portare al TE. Sia l'iper che l'ipotiroidismo possono provocarlo e questo processo è reversibile una volta raggiunto lo stato eutiroideo. Anche disturbi sistemici cronici come l'amiloidosi sistemica, l'insufficienza epatica, l'insufficienza renale cronica, la malattia infiammatoria intestinale e i disturbi linfoproliferativi possono causare TE. È segnalato anche in alcune malattie autoimmuni tra cui la dermatomiosite, infezioni croniche come l'Hiv e la sifilide secondaria e in disturbi infiammatori come la psoriasi e la dermatite seborroica.
- **Trigger dietetici.** Grave carenza di proteine, acidi grassi e zinco, fame cronica e restrizione calorica possono portare al TE. La carenza di acidi grassi essenziali porta al TE, che di solito si verifica da due a quattro mesi dopo un apporto insufficiente. La diminuzione delle riserve di ferro nel corpo può causarlo. Tuttavia, questa relazione è molto controversa. La vitamina D è vitale per la crescita cellulare e, quindi, anche la sua carenza potrebbe esserne una possibile causa e infine, seppur raramente, la carenza di biotina.
- **Luce ultravioletta.** I ricercatori hanno riscontrato una maggiore frequenza di TE tra luglio e ottobre, perciò l'ipotesi è quella di un effluvio attinico, ovvero un effetto estivo, indotto dalla luce solare e dalla luce ultravioletta (UV), che si manifesta in autunno. La microscopia elettronica dei capelli esposti alla luce solare rivela in effetti alterazioni strutturali importanti nei componenti cellulari e danni alla cuticola e alla corteccia dei capelli, ma in effetti questo legame non è ancora scientificamente provato.

è chiaramente nota; di sicuro, è una condizione estremamente comune senza predilezione di razza, con un tasso di incidenza più elevato nelle donne. Tuttavia, va tenuto presente che le donne prendono il problema della caduta dei capelli più seriamente degli uomini e sono probabilmente sovra-rappresentate nella ricerca di cure mediche; esse, infatti, più facilmente si sottopongono a una visita medica per questo tipo di problema^[2]. L'associazione del TE con l'età non è chiara, tuttavia, è noto che le donne anziane sono più suscettibili al TE acuto a seguito di problemi come febbre, traumi, emorragie o stress psicologico, mentre l'incidenza nei bambini, riportata dagli studi di letteratura, è pari a circa il 2,7%^[3]. Il TE può essere acuto o cronico. Quello acuto è definito come una caduta dei capelli che dura meno di sei mesi. Generalmente, la caduta dei capelli avviene due o tre mesi dopo l'esposizione al fattore scatenante e, in circa il 33% dei casi, la causa rimane sconosciuta. L'effluvio telogen acuto di solito va incontro a remissione in circa il 95% dei casi. All'esame dei pazienti con effluvio risolto, si osserva la comparsa di peli frontali più corti e in ricrescita. Tali capelli possono essere visti in grande quantità mediante videodermoscopia. Una variante del TE acuto è il telogen gravidarum, che è associato alla gravidanza e di solito si verifica da due a cinque mesi dopo il parto^[2]. Il TE cronico è, invece, una condizione che dura più di sei mesi. Il disturbo colpisce soprattutto le donne di mezza età, con un decorso prolungato e altalenante. L'esame del cuoio capelluto mostra capelli di spessore normale con segni di ricrescita di capelli più corti nelle aree frontale e bitemporale.

D.

L'effluvio telogen è causato da un'anomalia nel normale ciclo del capello, innescata da numerosi fattori, tra cui i principali sono l'utilizzo di alcuni farmaci, stress fisici come traumi, interventi chirurgici, febbre, stress emotivi, patologie di diverso tipo (quali ipo e ipertiroidismo, insufficienza renale o epatica), diete scorrette, fotoesposizione eccessiva (vedi box: Cause di telogen effluvium). Uno dei sintomi principali del TE è la tricodinia, con presenza di dolorabilità, bruciore e prurito[4]. Per quanto riguarda la gestione di questo disturbo, il TE acuto diventa autolimitante se il fattore scatenante viene identificato e rimosso. Le condizioni causali come le alterazioni patologiche del cuoio capelluto (ad esempio, per psoriasi o dermatite seborroica) dovrebbero essere trattate. L'anamnesi farmacologica del paziente dovrebbe essere ottenuta in dettaglio e i farmaci sospettati di causare la condizione dovrebbero essere sostituiti o interrotti^[5]. Quanto più lunga è la durata della caduta, tanto più probabile è il coinvolgimento di fattori scatenanti multipli e ripetitivi come carenze nutrizionali, malattie della tiroide, malattie sistemiche o infezioni; ciò rende la ricerca dei fattori scatenanti più difficile e potrebbe richiedere visite frequenti.

TE: gestione e trattamento

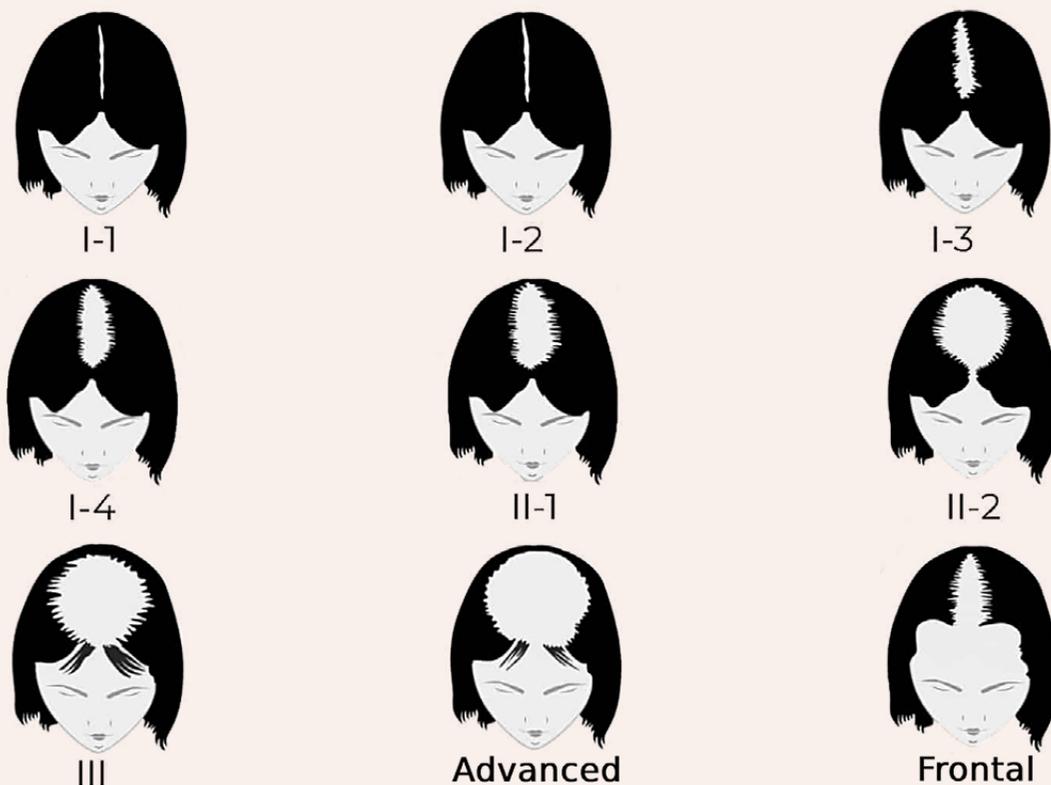
L'educazione del paziente è importante nella gestione della malattia. Dovrebbe essere spiegata la correlazione della malattia con i fattori scatenanti e i tempi della caduta dei capelli. Se è stata riscontrata una carenza misurabile, è necessario correggerla. Una dieta equilibrata e un peso corporeo stabile



D.

La condizione più comune di caduta e diradamento dei capelli in una donna è il telogen effluvium





EVOLUZIONE CLINICA DELL'ALOPECIA ANDROGENETICA FEMMINILE

Classificazione per immagini di Savin della caduta dei capelli femminili: Savin ha creato nove immagini computerizzate, che ora vengono generalmente chiamate scala Savin, per quantificare clinicamente la caduta dei capelli nelle donne, caduta dei capelli suddivisa in otto fasi di crescente calvizie della corona, oltre a una sottocategoria speciale per rilevare la calvizie frontale con recessione anteriore, che può progredire con il cosiddetto modello ad albero di Natale.

D.

sono importanti. I farmaci standard attualmente disponibili, minoxidil e finasteride, approvati dalla FDA, non sono né efficaci inibitori del catagen, né induttori dell'anagen^[5]. I farmaci che inducono catagen (ad esempio, betabloccanti, retinoidi, anticoagulanti, farmaci antitiroidei) dovrebbero essere evitati e i disturbi endocrini che inducono catagen (ad esempio, disturbi de-

gli androgeni, disturbi della tiroide, livelli anormali di prolattina) dovrebbero essere trattati. I corticosteroidi topici sono molto impiegati dai dermatologi nel trattamento. Nel TE cronico, i corticosteroidi possono essere somministrati per via sistemica, soprattutto se il TE è la manifestazione di un disturbo sistemico sottostante, come il LES^[2].

Alopecia androgenetica femminile: epidemiologia e clinica

Il secondo quadro più comune di perdita dei capelli nella donna è la caduta dei capelli a pattern femminile (Female Pattern Hair Loss, FPHL), o alopecia androgenetica femminile (AGA). Questa condizione è caratterizzata da una progressiva miniatur-

rizzazione dei follicoli piliferi e da una diminuzione della densità dei capelli, principalmente nella regione parietale e centrale del cuoio capelluto. Come per il TE, anche in questo caso sono le donne anziane a essere più interessate. Un recente studio epidemiologico condotto in una popolazione brasiliana ha mostrato, infatti, una prevalenza complessiva di FPHL del 32,3% tra le donne adulte, in continuo aumento con l'età: dall'8% (20-29 anni) al 68% (60-75 anni). La gravità della FPHL è stata associata a uno stile di vita sedentario, all'ipertensione arteriosa sistemica e alla residenza in aree urbane^[6].

La patogenesi della FPHL non è stata ancora del tutto chiarita, né sono noti i fattori che modulano la morfogenesi del follicolo miniaturizzato. Oltre al ruolo degli androgeni, dimostrato più chiaramente nell'AGA maschile, vi è evidenza della partecipazione di fattori genetici, ormonali ed elementi ambientali^[7]. L'alopecia androgenetica nelle donne è una condizione evolutiva che tende a peggiorare nel tempo e segue un pattern caratteristico, culminando con quadri molto evidenti e impattanti sulla qualità di vita delle donne affette (box: Evoluzione clinica dell'alopecia androgenetica femminile).

AGA: gestione e trattamento

Il trattamento della FPHL è una sfida quotidiana nella pratica clinica dermatologica a causa della sua elevata prevalenza, del grande impatto sulla qualità della vita e delle opzioni terapeutiche con un livello di evidenza limitato, che spesso non soddisfano le aspettative del paziente.

Il minoxidil topico, in concentrazione al 2 o al 5% e in veicoli diversi (soluzioni alcoliche in spray o schiume) è la terapia con il più alto livello di evidenza per il trattamento dell'AGA femminile e, nonostante sia in uso da molto tempo, rimane il trattamento di prima linea^[1]. Purtroppo, però, la terapia con minoxidil topico è gravata da diversi effetti collaterali (ipertricosi del volto e reazioni del cuoio capelluto come dermatiti irritative e allergiche da contatto) ed evidenti limiti nell'aderenza alla terapia; i primi risultati si vedono, infatti, solo dopo quattro-sei mesi di utilizzo e, per mantenerli, il minoxidil deve essere continuato indefinitamente. Oltre agli effetti avversi, può, dunque, verificarsi un'interruzione prematura a causa di risultati percepiti come insoddisfacenti o problemi con l'uso quotidiano del trattamento topico, a causa dei cambiamenti nella struttura del capello e della difficoltà di modellarli^[1]. C'è, inoltre, il problema dei cosiddetti non-responders; dal 30% al 60% dei pazienti che utilizzano il minoxidil topico non mostrano miglioramenti^[8]. L'uso del minoxidil per via orale, con dosaggi giornalieri usuali di 1 mg, mira, perciò, ad aumentare la potenza e migliorare l'aderenza al trattamento grazie alla sua maggiore praticità rispetto all'applicazione topica. La principale limitazione dell'uso del minoxidil orale per il trattamento dell'FPHL sono i suoi possibili effetti collaterali. Quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, a dosi comprese tra 10 e 40 mg/die, i principali effetti avversi sono tachicardia, edema e ipertricosi. Considerando che gli effetti sono dose-dipendenti, l'uso di minoxidil orale a basse dosi minimizza tali effetti av-

D.

Nella FPHL o alopecia androgenetica femminile (AGA) si ha una progressiva miniaturizzazione dei follicoli piliferi e una diminuzione della densità dei capelli, principalmente nella regione parietale e centrale del cuoio capelluto

versi, preservando una certa azione stimolante sul follicolo pilifero^[1].

L'uso del minoxidil orale per il trattamento dell'AGA, sia negli uomini che nelle donne, è diventato sempre più frequente negli ultimi anni, visto che è facilmente utilizzabile e mostra una buona aderenza, nonché buoni risultati clinici. Nonostante la rapida crescita della popolarità, sono ancora necessari studi clinici più ampi che confrontino le diverse dosi e i loro risultati rispetto alla terapia topica tradizionale.

Per quanto riguarda finasteride e dutasteride, inibitori dell'enzima 5 α -reduttasi (5 α R), il loro utilizzo non si è rivelato efficace per l'AGA femminile quanto per quella maschile. Sebbene le prove che dimostrano il coinvolgimento degli androge-

ni nella fisiopatologia dell'AGA siano state chiaramente dimostrate solo negli uomini, si è ipotizzato che svolgano un ruolo anche nelle donne. Tuttavia, la finasteride 1 mg/die (dose standard per il trattamento dell'AGA maschile) non si è rivelata efficace nel trattamento della FPHL nelle donne in postmenopausa^[9]. Inoltre, finasteride 1 mg/giorno e dutasteride 0,5 mg/giorno hanno un'indicazione nel foglietto illustrativo solo per il trattamento dell'AGA maschile; il loro utilizzo nelle donne è, quindi, off-label e deve essere usato con cautela nelle donne in età fertile a causa del suo potenziale teratogeno (femminilizzazione del feto maschio^[10]). Non ci sono elementi che indichino chiaramente un rischio maggiore di cancro al seno nelle utilizzatrici di inibitori 5 α R, tuttavia rimane necessaria cautela riguardo al loro uso nelle donne ad alto rischio. Non ci sono neanche studi che

valutino la performance della combinazione di inibitori 5 α R e minoxidil (topico o orale) nell'AGA femminile. Gli antagonisti dei recettori degli androgeni (spironolattone, ciproterone, flutamida, bicalutamida) sono frequentemente utilizzati nel trattamento della FPHL, soprattutto quando la paziente mostra segni di iperandrogenismo. Nonostante il loro uso routinario, non esistono ancora prove di alta qualità a sostegno dell'uso di questi farmaci e le loro prestazioni associate al minoxidil (orale o topico) rimangono sconosciute. Inoltre, nessuno dei farmaci antiandrogeni sopra menzionati è sicuro durante la gravidanza; pertanto, è essenziale utilizzare contraccettivi altamente efficaci durante il periodo premenopausale^[11].

Per quanto riguarda le terapie ormonali, esistono prove limitate che il ciproterone acetato (CPA) orale possa essere uti-

le nelle donne con AGA e iperandrogenismo; il CPA è generalmente prescritto in combinazione con un estrogeno nelle pillole contraccettive orali e presenta effetti collaterali come cambiamenti depressivi dell'umore, tossicità epatica e aumento del rischio di tromboembolia venosa. Non ci sono prove a sostegno dell'uso topico di estrogeni naturali, progestinici o antiandrogeni nelle donne con AGA. Gli studi sull'estrogeno topico alfatradiolo (17-alfa-estradiolo), da solo o in combinazione con corticosteroidi topici, hanno mostrato risultati contraddittori.

Infine, analoghi delle prostaglandine (latanoprost, bimatoprost) interessanti per il loro effetto sul follicolo stimolante la crescita e la pigmentazione del capello, hanno ancora un utilizzo limitato nel trattamento della FPHL a causa della mancanza di evidenze cliniche e dell'elevato costo per l'u-

Bibliografia

- [1] Müller Ramos P, Melo DF, Radwanski H, de Almeida RFC, Miot HA. Female-pattern hair loss: therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2023 Jul-Aug;98(4):506-519.
- [2] Asghar F, Shamim N, Farooque U, Sheikh H, Aqeel R. Telogen Effluvium: A Review of the Literature. *Cureus*. 2020 May 27;12(5):e8320.
- [3] Hair loss in children in South East Nigeria: common and uncommon cases. Nnoruka EN, Obiagboso I, Maduechesi C. *Int J Dermatol*. 2007;46:18-22
- [4] Trichodynia. Grimalt R, Ferrando J, Grimalt F. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9621162/> *Dermatology*. 1998;196:374.
- [5] Telogen effluvium. Harrison S, Sinclair R. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:389-395.
- [6] Tsutsui G.M., Ramos P.M., Miot H.A. Prevalence of female pattern hair loss in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:862-894.
- [7] Ramos P.M., Miot H.A. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015;90:529-543.
- [8] Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z. Interventions for female pattern hair loss. *JAMA Dermatol*. 2017;153:329-330
- [9] Price V.H., Roberts J.L., Hordinsky M., Olsen E.A., Savin R., Bergfeld W., et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:768-776.
- [10] Kim K.H., Kwon S.H., Lee Y.J., Sim W.Y., Lew B.L. Efficacy of finasteride in female pattern hair loss: a meta-analysis. *Ann Dermatol*. 2021;33:304-307.
- [11] Savin RC. A method for visually describing and quantitating hair loss in male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 1992;98:604.
- [12] Gupta M, Mysore V. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016 Jan-Mar;9(1):3-12.
- [13] Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A, Blume-Peytavi U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):11-22.
- [14] Almohanna H.M., Ahmed A.A., Tsatalis J.P., Tosti A. The role of vitamins and minerals in hair loss: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019;9:51-70.
- [15] Famenini S., Goh C. Evidence for supplemental treatments in androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:809-812.

tilizzo in ampie aree del cuoio capelluto.

Tra i farmaci più innovativi che hanno dimostrato di poter agire anche contro la perdita dei capelli, ci sono il clascoterone, primo antiandrogeno topico utilizzato per l'acne, e i jak-inibitori per uso orale, la cui efficacia è per ora dimostrata nell'alopecia areata, una forma di alopecia cicatriziale autoimmune^[13].

Considerando, perciò, i limiti evidenti delle terapie mediche esistenti e la condizione cronica dei quadri descritti di AGA e TE, sono emersi nel tempo approcci alternativi o coadiuvanti con la finalità di rispondere alle esigenze delle pazienti con caduta e diradamento dei capelli. Tra i più utilizzati, ci sono i nutraceutici e le procedure medico-estetiche, fino a giungere ai trattamenti chirurgici come il trapianto di capelli o il transfer di grasso autologo.

Diversi integratori vitaminici e prodotti naturali come saw palmetto, caffeina, melatonina, estratti marini, olio di rosmarino, procianidina, olio di semi di zucca e olio di cannabidiolo sono stati descritti nel trattamento dell'AGA e del TE^[14]. Altre integrazioni molto comuni sono quelle di ferro, vitamina D, biotina e zinco; nonostante il loro utilizzo molto frequente, sia per richiesta spontanea dei pazienti sia per consiglio medico, non esistono ancora studi clinici che dimostrino evidenze consistenti del beneficio dell'utilizzo di nutraceutici o di integratori specifici nel trattamento della FPHL^[15]. La mesoterapia (con attivi come minoxidil, finasteride, dutasteride, fattori di crescita, pantenolo, biotina o steroidi), il microneedling, l'utilizzo di iniettabili come PRP (plasma ricco di piastrine), tossina botulinica, esosomi derivati da cellule sta-

minali mesenchimali o trattamenti basati sulle luci come la fotobiomodulazione (o low-level laser therapy), sono tutte metodiche utilizzate ma con procedure poco standardizzate e risultati non univoci^[1].

Trattamenti coadiuvanti cosmetici per il TE e per l'AGA femminile

Infine, i prodotti cosmetici. Il settore dei trattamenti cosmetici contrastanti la caduta dei capelli in farmacia e parafarmacia è secondo solo al segmento degli integratori anticaduta e registra un costante aumento. Esso comprende fiale e lozioni topiche da applicare direttamente sul cuoio capelluto e shampoo specifici, con sostanze funzionali che contribuiscono a stimolare l'attività del follicolo pilifero, a migliorare la vitalità del fusto, a riequilibrare i capelli in fase anagen. Gli ingredienti più spesso utilizzati nei cosmetici anticaduta sono riassunti nella figura: comuni ingredienti dei cosmetici anticaduta. Questi possono avere attività antiossidante (ad esempio, tè verde, *Vitis vinifera*, vitamina E, taurina, caffeina), stimolante il microcircolo (ad esempio, polipeptidi, caffeina, capsaicina), inibente la 5-alfa-reduttasi (ad esempio, *Serenoa re-*

pens, caffeina), ricostituente della cheratina (metionina, cisteina) e attività cellulari e metaboliche generali per stimolare il trofismo del follicolo pilifero (ad esempio, oligoelementi, vitamine del gruppo B, fattori di crescita, caffeina).

Tali prodotti possono essere utilizzati come coadiuvanti del farmaco nei trattamenti anticaduta per intensificarne l'azione (con finasteride orale o minoxidil topico nell'AGA, con steroidi topici nel TE), con il plus di non interagire con i farmaci né di avere un effetto rebound se sospesi.

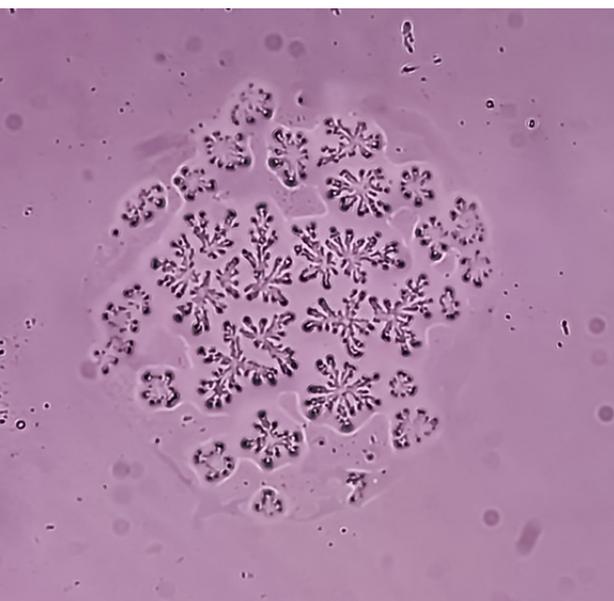
Possono altresì essere utilizzati anche in monotrattamento in casi lievi, in pazienti che rifiutano terapie farmacologiche o in cui sono controindicate, nei non-responders ai farmaci o come prevenzione in donne in peri/post menopausa o ancora a completamento nel post-trattamento rigenerativo (biostimolazione, PRP) o chirurgico. Sulla base dei dati della letteratura attualmente disponibili, questi trattamenti cosmetici non sono stati inseriti nelle varie linee guida con raccomandazioni basate sull'evidenza, essendo necessari ulteriori studi controllati su panel più numerosi per dimostrarne l'efficacia nel trattamento di TE e AGA. Pertanto, il loro utilizzo come strategia di supporto nell'ambito di un approccio gestionale personalizzato rimane a discrezione del dermatologo curante e della volontà del paziente^[13]. **D**

Da quando la medicina ha iniziato a studiare il microbiota intestinale fino a comprenderne il ruolo chiave nella salute dell'organismo umano, il focus si è ampliato notevolmente, estendendosi ben oltre l'apparato gastrointestinale

a cura di **Aideco** / Associazione italiana di dermatologia e cosmetologia



IL MICROBIOTA CUTANEO: **CORRELAZIONI COSMETICHE**



La ricerca sul microbiota in dermatologia iniziò negli anni '50 con Kligman, con lo sviluppo delle colture cellulari. Oggi sappiamo che la pelle, non meno di altri organi del corpo umano, è dotata di un proprio microbiota, ovvero di un insieme di microrganismi (batteri, virus, funghi, protozoi) che vivono e interagiscono in modo simbiotico con essa. Dato che la pelle è l'organo più esteso del corpo, circa due metri quadri in media, e considerando anche i cosiddetti annessi cutanei (follicoli pilosebacei, ghiandole sudoripare sebacee,

ghiandole eccrine e apocrine), è intuibile che il numero di microrganismi che la abita è elevatissimo; con circa un milione di microrganismi per centimetro quadrato, è il secondo microbiota più grande del corpo umano in termini di massa. Oggi conosciamo più approfonditamente rispetto al passato le popolazioni microbiche che colonizzano la cute e le considerevoli differenze tra i suoi vari distretti: i follicoli piliferi, ad esempio, formano nicchie biologiche distinte, con un proprio microbiota peculiare. Inoltre, ci sono una serie di fattori, come ad esempio il pH, la temperatura, l'idratazione, il contenuto di sebo e la stessa topografia cutanea, che influenzano profondamente le caratteristiche delle diverse aree cutanee e il relativo microbiota presente. La pelle ha, quindi, un microbiota disomogeneo tra regione e regione, anche facilmente mutevole. Infatti, l'esposizione all'ambiente, il contatto con prodotti cosmetici, detergenti, prodotti terapeutici, come anche le modificazioni relative allo stato di salute, all'alimentazione, allo stile di vita, provocano continui mutamenti nella composizione del microbiota cutaneo.

Se è vero che ciascun individuo presenta un proprio microbiota, unico e irripetibile, una sorta di carta di identità, è altresì vero che individui di una stessa etnia hanno un microbiota con caratteristiche comuni che lo differenziano da soggetti appartenenti ad altre etnie. Nonostante tutte queste peculiarità, il microbiota cutaneo "tipo" proprio dell'uomo è ad oggi ben noto; esso comprende soprattutto batteri, funghi e virus. I batteri sono maggiormente rappresentati e generi come *Propionibacterium*, *Corynebacterium* e *Staphylococcus* sono i microbi maggiormente presenti soprattutto nelle aree umide del corpo. Tra i funghi

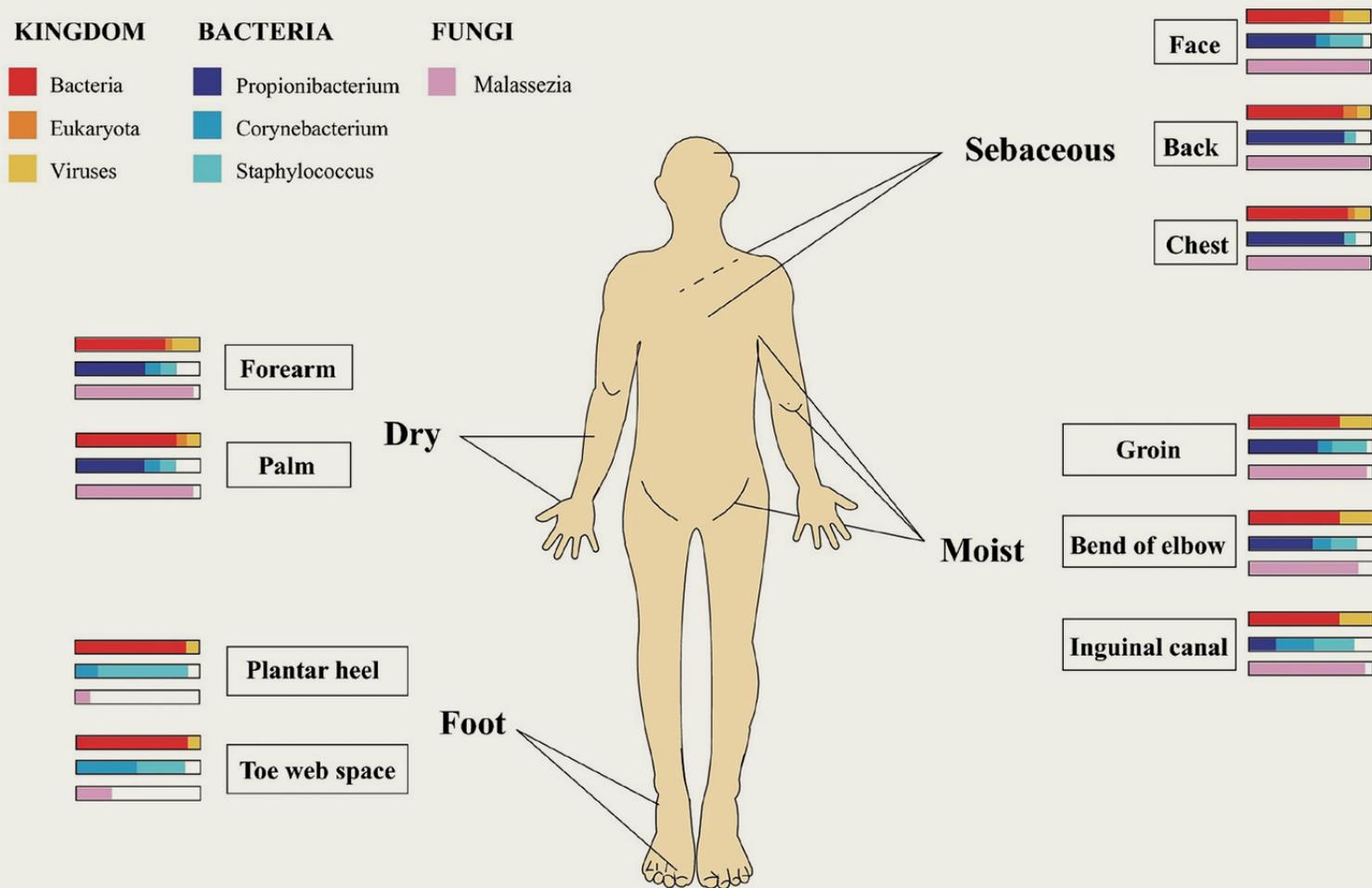
predomina il genere *Malassezia*, mentre in zone umide e scarsamente areate troviamo anche *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Epicoccum*. Nelle zone sebacee predominano batteri quali il *Cutibacterium acnes* e altre specie di propionibatteri prettamente lipofiliche.

Ad oggi, grazie a queste acquisizioni e a metodiche sempre più raffinate, possiamo perfino descrivere la costituzione del microbiota cutaneo secondo le differenti caratteristiche delle varie aree cutanee (vedere box: Composizione del microbiota cutaneo).

Il microbiota cutaneo in condizioni patologiche

Il microbiota cutaneo ha un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute della nostra pelle e le sue alterazioni sono correlate all'insorgenza di diverse malattie cutanee. Infatti, il microbiota è in grado di influenzare molte delle funzioni cutanee interagendo con lo svolgimento dei processi fisiologici che avvengono nella pelle. Possiamo affermare che, globalmente, il microbiota costituisce un grande rinforzo alle difese cutanee esercitando attività di barriera microbica, di barriera fisica e chimica e integrando la funzione immunitaria sia innata che adattativa. Ne consegue che la salute del microbiota è una condizione essenziale per il mantenimento del benessere cutaneo; pertanto, un suo disequilibrio e la conseguente disbiosi sono associati all'insorgenza di patologie cutanee quali, ad esempio, l'acne, la psoriasi, la dermatite atopica o la rosacea, per citare gli esempi più studiati in tal senso. Nell'acne, ad esempio, si riscontra un'eccessiva colonizzazione da parte del *Propionibacterium acnes* (recentemente rinominato *Cuti-*

composizione del microbiota cutaneo



bacterium acnes) nei follicoli pilosebacei; la sua presenza eccessiva, insieme al rilascio di sostanze quali ialuronidasi, proteasi, lipasi e fattori chemiotattici per neutrofili, linfociti e macrofagi, è correlata alla risposta infiammatoria che caratterizza la pelle acneica. Inoltre, il *Cutibacterium ac-*

nes produce una lipasi extracellulare che idrolizza i trigliceridi del sebo formando glicerolo e acidi grassi irritanti, i quali amplificano l'infiammazione e favoriscono la crescita di altre specie batteriche. Alterazioni del microbiota sono presenti anche nella psoriasi, malattia autoimmu-

ne a patogenesi multifattoriale, che implica complesse interazioni tra cellule immunitarie innate, cellule immunitarie adattative e cheratinociti, in un percorso biochimico mediato da uno specifico ambiente citochinico (IL-6, IL-4, IL-13, IL-17 e IL-22, IFN e TNF) e altre molecole di segnale. Re-

D.**Si parla ormai di assi multiorgano, quali l'asse intestino-cervello, l'asse intestino-polmone e l'asse intestino-pelle**

centi studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da questa patologia presentano una disbiosi, con significativa riduzione della diversità batterica, sia del microbiota intestinale sia di quello cutaneo. Tra le rilevazioni maggiori, nelle placche psoriasiche è stato riscontrato un aumento di batteri quali *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Streptococcus* e una diminuzione di *Actinobacteria* e *Propionibacterium*.

Anche nella dermatite atopica, patologia in cui la barriera cutanea è alterata per un serie di alterazioni strutturali dei cheratinociti e una disregolazione del sistema immunitario con prevalenza dell'asse Th2, è stata descritta una severa disbiosi del microbiota cutaneo. Questa è caratterizzata da una minore diversità batterica, una riduzione dei batteri commensali e la prevalenza dello stafilococco aureo, le cui colonie aumentano in correlazione con le fasi acute della malattia. Anche se il ruolo di queste alterazioni nella patogenesi di questa patologia non è ancora del tutto chiarito, sembra che la colonizzazione e la maggior presenza dello stafilococco aureo precedano l'insorgenza della malattia e siano concausa dell'infiammazione caratteristica delle fasi eczematose acute.

Altre patologie ancora, quali la rosacea e la dermatite seborroica, o condizioni come la xerosi e la pelle sensibile, il ritardo nei processi di guarigione delle ferite, gli stati di immunodeficienza o, ancora, patologie a trasmissione genetica, come la sindrome di Netherton, presentano un coinvolgimento primitivo o secondario del microbiota cutaneo. La relazione tra microbiota e patologia è oggetto di studi sempre più approfonditi, in dermatologia come in altre discipline; è necessario delucidare aspetti ancora poco noti, come, ad esempio, la

mutua relazione che lega il microbiota di un organo a quello di altri organi, le cui crescenti evidenze ci permettono ormai di parlare di assi multiorgano, come gut-brain axis (asse intestino-cervello), gut-lung axis (asse intestino-polmone), gut-skin axis (asse intestino-pelle).

Influenza dei cosmetici sul microbiota cutaneo

Quando si pensa al legame tra cosmesi e microbiota cutaneo, la prima domanda da porsi è quanto in effetti l'utilizzo di un prodotto cosmetico possa avere un impatto sul normale microbiota della pelle dell'utilizzatore. Ad oggi sappiamo che questo impatto è reale e non solo teorico e se ne sta definendo l'entità. È ben noto che, senza intervento, la maggior parte dei microbiomi umani, cutanei o di altri distretti tendono a rimanere stabili, nel rispetto delle differenze interindividuali. Sebbene il microbioma cutaneo adulto sia stabile per anni, esso è comunque soggetto a variazioni legate a fattori esterni (ambiente, prodotti topici). Fino a qualche anno fa, si sapeva poco su come i prodotti per la cura della pelle potessero influenzarlo. A differenza di quanto accade con il microbiota intestinale, per il quale è stato valutato l'impatto degli interventi dietetici a breve termine,

pochi studi sono stati condotti riguardo le alterazioni del microbiota della pelle in risposta alle variazioni nella routine dei prodotti cosmetici. Dal punto di vista teorico, si può ipotizzare che i prodotti cosmetici possano "modellare" le comunità microbiche cutanee specifiche modificando il loro ambiente chimico. Alcuni ingredienti utilizzati nei formulati dei prodotti probabilmente promuovono o inibiscono la crescita di specifici batteri: ad esempio, componenti lipidici delle creme idratanti potrebbe fornire nutrienti e promuovere la crescita di batteri lipofili come *Staphylococcus* e *Propionibacterium*, mentre i conservanti, come il fenossietanolo, i parabeni e il metilistiazolinone, inibiscono la sopravvivenza dei batteri commensali della pelle come *S. epidermidis*. Risultati di studi recenti hanno suggerito un'associazione tra l'uso di antitranspiranti o del make-up e la composizione del microbiota cutaneo. Tuttavia, questi studi sono stati condotti per brevi periodi (di sette-dieci giorni) e/o senza detergere la pelle del volontario con detergenti specifici, portando a una valutazione incompleta delle alterazioni microbiche, visto che il processo di ricambio cutaneo richiede 21-28 giorni.

Per testare come eventuali alterazioni delle abitudini personali possano influenzare l'ecosistema della pelle umana, è stato condotto uno studio (Bouslimani, 2019) integrando metabolomica e dati sul microbioma provenienti da campioni di pelle di 11 individui umani sani nell'arco temporale di nove settimane.

Come primo dato interessante, è stato dimostrato che molti composti dei prodotti cosmetici persistono sulla pelle per settimane dopo il primo utilizzo, nonostante un lavaggio quotidiano (ad esempio, il po-



D.
La disbiosi del microbiota cutaneo è associata all'insorgere di patologie quali acne, psoriasi, dermatite atopica



lipopilenglicole), suggerendo un'influenza a lungo termine sull'ambiente chimico in cui vivono i microbi della pelle. È stato poi osservato che, manipolando sperimentalmente il regime di cura personale dei partecipanti, la diversità molecolare e batterica è stata effettivamente alterata, in particolare per distretti come le ascelle e i piedi, in cui la diversità microbica aumenta durante l'utilizzo di antitraspirante e polveri per i piedi. Nel complesso, i dati hanno mostrato che astenersi dall'utilizzo di prodotti cosmetici porta a una riduzione della diversità batterica, che poi riaumenta riprendendone l'utilizzo. La variabilità temporale molecolare e batterica è specifica a seconda del prodotto utilizzato, del sito di applicazione e del soggetto utilizzatore, ma globalmente i cambiamenti si osservano già a partire dalla prima settimana di utilizzo del prodotto cosmetico.

Studi come quelli descritti forniscono uno scenario di partenza per indagini future, con lo scopo di comprendere come le caratteristiche dello stile di vita (non solo cosmetici, ma anche dieta, attività fisica all'aperto, esercizio fisico, farmaci) possono effettivamente influenzare la composizione microbica della pelle. Questi fattori, infatti, sono stati studiati finora più nel loro impatto sul microbioma e sulla chimica intestinale che sulla pelle. Rivelare come tali fattori possano influenzare il microbiota cutaneo può essere essenziale per definire la salute della pelle a lungo termine e ripristinare la composizione microbica appropriata in particolare nel contesto dell'invecchiamento cutaneo e delle malattie della pelle, oltre che per creare un approccio di trattamento/cura della pelle di precisione, con l'utilizzo di ingredienti adeguati, in base all'impronta microbica e

chimica, che può agire come fattore chiave nella difesa dell'ospite.

Cosmetici con il microbiota come target

L'aumento delle indagini scientifiche sul microbiota cutaneo ha inevitabilmente portato all'emergere di studi correlati nell'industria cosmetica, in particolare di studi di valutazione dell'effetto di diversi ingredienti attivi sul microbiota cutaneo in presenza di patologie correlate alla disbiosi, come acne e dermatite atopica. Il mantenimento, la protezione e il ripristino della diversità e dell'equilibrio del microbiota, nonché la prevenzione della disbiosi cutanea, sono claims sempre più frequenti nell'etichetta dei prodotti cosmetici e, come sappiamo, qualsiasi rivendicazione attribuita a tali prodotti deve essere sostenuta con adeguati test a supporto.

I due batteri di cui più spesso si parla in cosmetica sono lo *Staphylococcus epidermidis* e il *Cutibacterium acnes*, due Gram+ componenti fondamentali e sentinelle del microbiota cutaneo, poiché possono proteggere e prevenire gli agenti patogeni, oltre a partecipare all'equilibrio cutaneo nella loro forma commensale con la secrezione di metaboliti benefici. Tuttavia, in base alla perturbazione del microambiente cutaneo, il loro metabolismo può essere modulato e la loro forma patogena può disturbare l'omeostasi del microbiota cutaneo con l'organizzazione di biofilm.

Gli ingredienti cosmetici attivi che hanno come target il microbiota cutaneo possono essere classificati nelle seguenti categorie:

- **principi (ingredienti) attivi/funzionali**, di origine algale o vegetale, e di acqua termale, che non costituiscono fonte di nutrimento per i microrganismi;



Fino a qualche decennio fa, per indicare la totalità dei microrganismi batterici presenti nel nostro intestino, si ricorreva al termine "flora". Tale termine derivava da una classificazione storica precedente del mondo vivente che semplicemente divideva gli esseri viventi in animali (fauna) e piante (flora). I batteri e gli altri microrganismi, essendo entità viventi più semplici degli animali, venivano annoverati tra le piante, quindi considerati flora. Con il passare degli anni, studi sempre più approfonditi hanno rilevato che questo ecosistema, unico per ciascun individuo, non comprendeva solamente batteri, ma anche altre classi di microrganismi, quali funghi, lieviti, protozoi, virus e parassiti, e che non riguardava solo l'intestino, ma anche altri organi e tessuti, quale, ad esempio, la pelle. Fu un biologo della Washington University, Jeffrey Gordon, a coniare negli anni '90 il termine "microbiota" per identificare tutti i microrganismi presenti in un dato ambiente in un tempo determinato, per rispettare la pluralità della sua composizione. Così nel tempo il termine microbiota ha sostituito nel lessico dei ricercatori il termine flora.

D.

- **prebiotici:** nutrienti che conferiscono un beneficio per la salute con modulazione della struttura e della funzionalità del microbiota ospite in applicazione topica per il settore cosmetico. Gli approcci prebiotici cosmetici mirano a mantenere un microbiota cutaneo sano e/o a migliorare la composizione del microbiota cutaneo limitando o riducendo la crescita di agenti patogeni e, allo stesso tempo, preservando o stimolando la crescita di batteri commensali;
- **probiotici:** batteri frammentati che conferiscono benefici alla salute all'ospite. I prodotti cosmetici con probiotici o ingredienti probiotici spesso contengono batteri non vitali, prodotti di fermentazione batterica o lisati cellulari, che non richiedono modifiche nel sistema degli ingre-

dienti conservanti. Tuttavia, i prodotti cosmetici contenenti frammenti di microrganismi come i probiotici richiedono attenzione per quanto riguarda la sicurezza nella produzione. Per ora, non è stata stabilita una definizione rigorosa di probiotico nei prodotti cosmetici e questi prodotti dovrebbero solo seguire il Regolamento sui prodotti cosmetici (CE) n. 1223/2009;

- **post-biotici:** metaboliti batterici e/o componenti della parete cellulare rilasciati da microrganismi probiotici.

Le principali applicazioni identificate degli ingredienti cosmetici attivi mirati in particolare a *S. epidermidis* e *C. acnes* sono:

- la promozione del metabolismo commensale e/o della diversità batterica con il rapporto *S. epidermidis/C. acnes* per la

limitazione dell'invasione di agenti patogeni;

- la riduzione della crescita dei patogeni, della virulenza e dei biofilm;
- la modulazione del microambiente cutaneo e la modulazione delle risposte immunitarie poiché il legame causa-conseguenza tra patologie cutanee e disbiosi del microbiota non è ancora stabilito.

Le aziende dermocosmetiche devono condurre studi sul microbiota cutaneo durante lo sviluppo di nuovi ingredienti o prodotti al fine di garantire ai consumatori che i loro prodotti mantengano o migliorino un microbioma sano o ripristinino un sano equilibrio del microbioma cutaneo in caso di microbioma disturbato.

Nel 2019 è apparsa la prima certificazione Microbiome-friendly, istituita da

Bibliografia

- Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. Yudit Yang, Lingbo Qu, Ivan Mijakovic, et al. Microb Cell Fact. 2022; 21: 176;
- Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program; Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Science. 2009 May 29;324(5931):1190-2;
- Microbiota and maintenance of skin barrier function. Harris-Tryon TA, Grice EA. Science. 2022 May 27;376(6596):940-945;
- A diversity profile of the human skin microbiota. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program; Bouffard GG, Blakesley RW, Wolfsberg TG, Turner ML, Segre JA Genome Res. 2008 Jul;18(7):1043-50;
- Skin microbiota–host interactions. Chen, Y., Fischbach, M. & Belkaid, Nature 553, 427–436 (2018);
- Human gut microbiome viewed across age and geography. Yatsunenkeno, T., Rey, F., Manary, M. et al. Nature 486, 222–227 (2012);
- Skin Barrier Function and the Microbiome. Lee HJ, Kim M. Int J Mol Sci. 2022 Oct 28;23(21):13071;
- Novel bacterial taxa in the human microbiome. Wylie KM, Truty RM, Sharpton TJ, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Gao H, Sodergren E, Weinstock GM, Pollard KS. PLoS One. 2012;7(6): e35294;
- Single gene-based distinction of individual microbial genomes from a mixed population of microbial cells. Frontiers in Microbiology March 20156(195):1-10;
- The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. Flowers L, Grice EA. Cell Host Microbe. 2020 Aug 12;28(2):190-200;
- Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, Akter S, Hasan MR, Acharjee M, Hossain MS, Pirttilä AM. Gut Microbes. 2022 Jan-Dec;14(1):2096995;
- Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Front Microbiol. 2023 Feb 10; 14:1108661;
- The Dynamics of the Skin's Immune System. Nguyen AV, Soulika AM. Int J Mol Sci. 2019 Apr 12;20(8):1811;
- Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, Chen X, Cocolin L, Eversole K, Corral GH, Kazou M, Kinkel L, Lange L, Lima N, Loy A, Macklin JA, Maguin E, Mauchline T, McClure R, Mitter B, Ryan M, Sarand I, Smidt H, Schelkle B, Roume H, Kiran GS, Selvin J, Souza RSC, van Overbeek L, Singh BK, Wagner M, Walsh A, Sessitsch A, Schlöter M. Microbiome. 2020 Jun 30;8(1):103;
- The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics. Bouslimani A, da Silva R, Kosciolk T, Janssen S, Callewaert C, Amir A, Dorrestein K, Melnik AV, Zaramela LS, Kim JN, Humphrey G, Schwartz T, Sanders K, Brennan C, Luzzatto-Knaan T, Ackermann G, McDonald D, Zengler K, Knight R, Dorrestein PC. BMC Biol. 2019 Jun 12;17(1):47;
- Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. Fournière M, Latire T, Souak D, Feuilloley MGJ, Bedoux G. Microorganisms. 2020 Nov 7;8(11):1752.

MyMicrobiome, per un prodotto cosmetico finale. Questa certificazione serve a convalidare che il prodotto è privo di contaminazioni, che i batteri specifici dell'area interessata non verranno danneggiati, che la diversità del microbioma è preservata e che l'equilibrio della pelle non è disturbato.

Conclusioni

Il settore cosmetico, direttamente coinvolto nella preservazione o nel ripristino dell'omeostasi cutanea, ha ora il dovere di considerare il microbiota cutaneo come fattore chiave del benessere globale della pelle. Le indagini per la valutazione degli effetti di un cosmetico sul microbiota richiederanno metodi di valutazione innovativi o comunque migliorati, per riflettere la complessità del microbiota, della pelle e degli annessi e delle loro interazioni. Le sfide future individuate per l'industria cosmetica consistono, dunque, nello sviluppo di ingredienti cosmetici funzionali e di prodotti finiti che siano innocui per il microbiota commensale e, in conseguenza, nella creazione di un database di ingredienti amici del microbiota.

Inoltre, poiché il microbiota cutaneo è unico per ogni individuo, una nuova area di ricerca sarà la personalizzazione dei prodotti per la pelle adattati a ciascun ecosistema cutaneo. Infine, i prebiotici e i probiotici vengono attenzionati anche per quanto riguarda la loro somministrazione sistemica (ingestione/integrazione) anche da un punto di vista cosmetico, poiché la modulazione del microbiota intestinale provoca effetti benefici sulla pelle. In questo modo, un'altra area da considerare sarà l'asse intestino-cervello-pelle-microbiota come nuova dimensione dell'innovazione di settore. **D**



Spesso si parla di microbiota e microbioma indifferentemente, come se le due parole fossero sinonimi; in realtà, non è così. Quando si parla di microbioma ci si riferisce al contenuto del patrimonio genetico proprio del microbiota. Questo concetto si deve al genetista e microbiologo Lederberg, che, con il suo contributo alla conoscenza dell'organizzazione del materiale genetico nei batteri, vinse il premio Nobel per la medicina nel 1958. Ogni organismo vivente ha il proprio genoma e il microbioma comprende il patrimonio genetico complessivo di tutti i microrganismi presenti nell'ambiente oggetto di studio. Negli ultimi anni, il termine microbioma ha esteso ancora di più il suo significato; esso, infatti, comprende non solo la comunità dei microrganismi, ma anche il loro "teatro di attività". Quest'ultimo coinvolge l'intero spettro di molecole prodotte dai microrganismi, compresi i loro elementi strutturali (acidi nucleici, proteine, lipidi, polisaccaridi), i metaboliti (molecole segnalatrici, tossine, molecole organiche e inorganiche), le molecole prodotte da ospiti coesistenti e strutturate dalle condizioni ambientali circostanti.

D.