

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

ACNE VULGARIS: DALL'EZIOPATOGENESI ALLA TERAPIA

RELATORE: CHIAR.MA PROF.SSA Guglielmina Froidi

LAUREANDO: Nicole Coriele

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Sommario

1	Introduzione.....	6
2	La pelle	7
2.1	Anatomia della pelle	7
2.1.1	Epidermide	7
2.1.2	Struttura dell'epidermide.....	7
2.1.3	Cheratinociti	8
2.1.4	Cellule staminali epiteliali.....	8
2.1.5	Strato basale o strato germinativo	9
2.1.6	Strato squamoso	9
2.1.7	Strato granulare	10
2.1.8	Strato corneo.....	10
2.1.9	Derma	11
2.1.10	Ipoderma.....	12
2.1.11	Vasi sanguigni e linfatici del derma	12
2.1.12	Le unità pilosebacee	13
2.2	Le ghiandole sebacee e il sebo.....	14
2.2.1	Ghiandole sebacee.....	14
2.2.2	Ghiandole apocrine e ghiandole sudoripare eccrine.....	15
2.2.3	Il sebo	16
2.3	Il microbioma cutaneo	18
2.4	Tipi di pelle	20
3	Epidemiologia	22
4	Eziopatogenesi	26
4.1	<i>Cutibacterium acnes</i> e altri microbi.....	26
4.2	Dieta	27
4.3	Ormoni	29
4.3.1	Androgeni.....	29
4.3.2	Fattori di crescita.....	30
4.4	Neuropeptidi	31
4.5	Inquinamento atmosferico	33
4.6	Farmaci	33
4.7	Igiene della pelle	35
5	Inquadramento clinico.....	36
5.1	Grado di severità delle lesioni.....	39
6	Interventi terapeutici	44
6.1	T Trattamenti topici.....	44
6.1.1	Antimicrobici topici	44
6.1.2	Retinoidi topici	45

6.1.3	Rimedi fitoterapici.....	51
6.1.4	Altri trattamenti topici.....	53
6.2	Trattamenti sistemici.....	53
6.2.1	Antibiotici orali	54
6.2.2	Terapia ormonale.....	56
6.2.3	Isotretinoina orale.....	60
6.3	Altri trattamenti.....	62
6.3.1	Peeling.....	62
6.4	Trattamenti innovativi.....	62
6.4.1	<i>Kleresca® Acne Treatment</i>	62
6.4.2	Probiotici	63
6.4.3	Inositolo.....	64
7	Conclusioni.....	65
8	Bibliografia	66

1 Introduzione

L'acne, conosciuta anche con i termini di "*acne vulgaris*" o "acne comune", è un disturbo cutaneo a eziologia multifattoriale, caratterizzata dalla formazione di comedoni, papule, pustole, noduli e/o cisti in seguito all'ostruzione e all'infiammazione delle unità pilosebacee. L'acne è un disturbo comune della cute che colpisce ogni fascia d'età, dai neonati fino agli adolescenti e agli adulti, che si localizza principalmente nelle aree seborroiche di volto, tronco e torace. Si stima che le persone affette siano circa il 9-10% della popolazione globale.

Nell'eziopatogenesi concorrono numerosi fattori, sia individuali che ambientali, che possono avere un ruolo più o meno importante nell'insorgenza della patologia. L'acne è un disturbo che insorge tipicamente nel corso dell'adolescenza, durante la quale in genere si conclude, anche se in diversi casi il decorso può diventare cronico e protrarsi nell'età adulta. Proprio la cronicità può far scaturire disturbi di altra natura, di tipo psicologico, come insicurezza, scarsa autostima, imbarazzo, ansia e depressione.

Ciascun soggetto, però, vive a proprio modo la presenza delle lesioni acneiche; quindi anche le forme oggettivamente lievi vengono percepite come un grave disagio per chi ne soffre. I trattamenti, inoltre, possono durare mesi o addirittura anni e, molte volte, questa patologia si risolve con evidenti cicatrici, che compaiono in parti del corpo ben visibili. È fondamentale, dunque, non trascurare i pazienti, specialmente se adolescenti. Purtroppo però, vista l'implicazione di numerosi fattori eziopatologici, non è sempre facile individuare la cura più adatta per ogni soggetto e ottenere risultati immediati; tuttavia, anche modesti miglioramenti possono giovare alla componente psicoemotiva del soggetto.

Questo lavoro di tesi si propone di fornire una panoramica sulle cause di insorgenza della patologia, sull'inquadramento clinico e sui conseguenti interventi terapeutici da mettere in campo in base alle esigenze e specificità di ciascun paziente.

2 La pelle

La cute è l'organo più esteso del corpo umano, con una superficie di circa 2 m² e un peso di 3.6 kg. Essa agisce come uno schermo isolante e impermeabile, atto a proteggere il corpo da stress ambientali. Inoltre, produce peptidi antimicrobici per prevenire le infezioni, e ormoni, come neuropeptidi e citochine, che esercitano un effetto biologico non solo localmente ma anche sull'intero organismo.

Il sistema tegumentario si sviluppa dalla superficie ectodermica e dal sottostante mesenchima. È composto dalla pelle e dalle appendici, ovvero le sue strutture derivate, che includono i follicoli piliferi, le unghie e le ghiandole sebacee e sudoripare. La pelle è costituita da tre strati: strato epidermico, derma e ipoderma. Fornisce un'interfaccia di supporto vitale tra il corpo e l'ambiente esterno svolgendo importanti funzioni di protezione, ritenzione di acqua ed elettroliti, regolazione della temperatura, deposito di acqua e grassi. Gioca, inoltre, un ruolo importante nel sistema endocrino e nel sistema immunitario.

2.1 Anatomia della pelle

2.1.1 Epidermide

L'epidermide è lo strato più esterno della pelle e può variare lo spessore da 0.5 mm (palpebra) a 1.5 mm (palmo delle mani e superficie plantare dei piedi)¹. È formata da un epitelio pavimentoso stratificato, composto fondamentalmente da cheratinociti, che formano diversi strati difficilmente distinguibili tra loro, e melanociti, cellule deputate alla sintesi del pigmento. L'epidermide ospita altre popolazioni cellulari come le cellule di Langerhans (LCs,) che possiedono un'importante attività fagocitaria propria della risposta immunitaria dell'organismo, e le cellule di Merkel, che hanno un ruolo sensoriale².

L'epidermide è un tessuto che si rigenera in modo continuo, infatti le cellule sono costantemente sottoposte a un processo di differenziazione e morte. Il tempo totale di rinnovo è approssimativamente di due mesi. L'epidermide dà origine ad altre strutture, come le unghie, le ghiandole sudoripare e le unità pilosebacee. Essa penetra nel derma attraverso le papille dermiche, ovvero delle estensioni epiteliali che proiettano nel tessuto connettivo sottostante. È separata dal derma dalla membrana basale¹.

2.1.2 Struttura dell'epidermide

Si tratta di un tessuto composto, prevalentemente costituito da un epitelio pavimentoso cheratinizzato che si autorinnova³, solitamente suddivisa in quattro strati prendendo in considerazione la morfologia e la posizione dei cheratinociti. Appoggiato direttamente sulla membrana basale vi è lo strato basale, il quale è formato in parte dalla proliferazione rapida delle cellule. Alcune cellule lasciano questo strato per continuare la differenziazione cellulare salendo verso lo strato successivo, lo strato spinoso, mentre altre cellule arrivano alla morte cellulare per apoptosi sia come conseguenza di una morte programmata sia come conseguenza di uno squilibrio nella trasduzione del segnale. Lo strato esterno successivo, lo strato granuloso, è l'ultimo strato che contiene cellule vive. Nell'ultimo passaggio di differenziazione, i cheratinociti sono sottoposti a trasformazione diventando cellule morte, piatte e

anucleate, i corneociti che formano lo strato corneo, ovvero lo strato più superficiale della pelle, la cui funzione è prevalentemente di barriera¹.

2.1.3 Cheratinociti

I cheratinociti rappresentano le cellule derivanti dall'ectoderma e costituiscono circa l'80% del totale della popolazione cellulare dell'epidermide. La cheratinizzazione è definita come un evento citoplasmatico che avviene nei cheratinociti, i quali si muovono attraverso differenti strati dell'epidermide per differenziarsi successivamente in corneociti. La cheratinizzazione si compone di due diverse fasi: una di queste è connessa con la sintesi di cheratina. Quando le cellule che sono destinate a differenziarsi raggiungono lo strato spinoso, il loro citoplasma diventa più grande e al loro interno si formano diversi fasci di filamenti intermedi di cheratina. La funzione principale di tali filamenti di cheratina è di fornire rigidità alle cellule, necessaria per resistere allo stress ambientale che viene loro inflitto quando svolgono il ruolo di barriera ambientale. Si crede che ogni filamento intermedio di cheratina sia formato approssimativamente da 20,000-30,000 singoli polipeptidi. Esistono più di 30 tipi differenti di cheratine tessuto-specifiche, di cui venti sono proteine di cheratina epiteliali e dieci sono cheratine dei capelli. Le cheratine epiteliali sono classificate in base al loro peso molecolare e al punto isoelettrico in due tipi; cheratine di tipo I, le quali sono acide e hanno un peso molecolare più basso, e cheratine di tipo II, le quali sono neutre o basiche e hanno un peso molecolare più elevato. Inoltre, le cheratine vengono ulteriormente suddivise numericamente. Le cheratine di tipo I includono molecole numerate da K10 a K20, mentre le cheratine di tipo II sono comprese da K1 a K9. Ad eccezione della K15, ogni cheratina di tipo I viene espressa insieme a una cheratina di tipo II come partner molecolare. La posizione nell'epidermide varia in funzione del tipo di cheratina. Ad esempio, nello strato basale i cheratinociti contengono K5 e K14, mentre negli strati sovrabasali troviamo K1 e K10. Questi filamenti di cheratina convergono verso la membrana plasmatica formando delle giunzioni intercellulari chiamate desmosomi¹.

2.1.4 Cellule staminali epiteliali

L'omeostasi dell'epidermide fa affidamento sulle cellule staminali per ricostituire e riparare le ferite e sostituire continuamente le cellule che muoiono e vengono eliminate dalla superficie. Le cellule staminali sono caratterizzate dalla capacità di autorinnovarsi e differenziarsi in differenti ceppi cellulari caratteristici del loro tessuto d'origine.

Ci sono due tipi di cellule proliferanti nello strato basale dell'epidermide: le cellule staminali epidermiche e le cellule progenitrici dell'epidermide. Le cellule staminali sono caratterizzate da un indice di divisione molto basso (4-6 volte all'anno), hanno una lunga durata, ed esprimono elevati livelli di integrina alpha 6. Le cellule progenitrici nello strato basale esprimono specifiche proteine chiamate involucrine, si dividono più velocemente (una volta a settimana) e hanno una permanenza minore. Recentemente, almeno altri tre tipi di cellule staminali epiteliali sono stati identificati: cellule staminali dirette alle ghiandole sebacee, all'infundibolo e alle ghiandole sudoripare. Le ghiandole sebacee sono mantenute da cellule staminali unipotenti che esprimono il gene *LGR6*. Le cellule staminali dell'infundibolo sono multipotenti e sono caratterizzate dall'espressione del gene *LRIG1* come marcatore¹.

2.1.5 Strato basale o strato germinativo

Lo strato più interno all'epidermide è lo strato basale, detto anche strato germinativo. Lo strato basale è formato da un singolo strato di cellule strettamente adeso alla membrana basale che separa l'epidermide dal tessuto connettivo lasso del sottostante derma. È caratterizzato da cellule staminali, o *cellule basali*, la cui divisione sostituisce i cheratinociti degli strati più superficiali, che tenderanno col tempo a desquamare²; sono considerate i guardiani a lungo termine dell'integrità dell'epidermide¹. Occorrono circa 26-42 giorni affinché le singole cellule migrino dallo strato basale allo strato granuloso, quindi il transito attraverso lo strato corneo richiede ulteriori 14 giorni.

Nello strato basale si trovano anche i *melanociti*, ovvero cellule pigmentate disperse tra le cellule staminali in un rapporto compreso tra 1:4 e 1:20, a seconda della regione esaminata, che svolgono la loro attività sintetica dando luogo al colorito bruno dell'epidermide. I melanociti contengono melanosomi, organelli tessuto-specifici in cui le molecole di melanina sono sintetizzate e immagazzinate. Possiedono numerose estensioni citoplasmatiche (dendriti) attraverso le quali veicolano un pigmento, chiamato *melanina*, nei cheratinociti dello strato basale e negli strati più superficiali. Esistono due diverse forme di melanina nei mammiferi: eumelanina, di colore nero o marrone scuro, e feomelanina, di colore giallo o rosso. La pelle intensamente pigmentata può essere dovuta a una maggiore produzione di melanosomi, a un più alto grado di melanizzazione, alla presenza di melanosomi più grandi, a una maggiore dispersione dei melanosomi nei cheratinociti, o a una più lenta degradazione dei melanosomi.

Fra le cellule più profonde di questo strato dell'epidermide² sono presenti le *cellule di Merkel*, scoperte da Friedrich Sigmund Merkel nel 1875⁴. Le cellule di Merkel possiedono una forma ovale², ciascuna di esse comunica con un neurone sensitivo tramite una sinapsi chimica che coinvolge una terminazione dendritica espansa, definita *disco* tattile (o di Merkel)². Dalla parte opposta, troviamo dei processi citoplasmatici che si estendono dentro e tra i cheratinociti e ai quali sono legati dai desmosomi. Le cellule di Merkel sono sensibili a stimoli pressori agenti sulla cute², funzionano come mecano-recettori di tipo I⁵ e sono coinvolte nella sensibilità tattile discriminata². Si possono anche descrivere come recettori tonici estremamente sensibili con piccoli campi recettoriali².

2.1.6 Strato squamoso

Lo strato squamoso è composto da diversi strati di cheratinociti fittamente impacchettati che si interdigitano reciprocamente per mezzo di numerose protrusioni superficiali³. È formato da una varietà di cellule, che differiscono per forma, struttura e proprietà subcellulari in base alla loro posizione. Questo strato è spesso da cinque a sei strati cellulari. Le cellule sovrabasali sono poliedriche con un nucleo arrotondato, mentre le cellule dello strato spinoso superiore sono più grandi e piatte e hanno granuli lamellari nel loro citoplasma. Questi granuli sono costituiti da un tipo di vescicole lisosomiali contenenti glicoproteine, fosfolipidi, glicolipidi, steroli liberi, idrolasi acide come lipasi, proteasi, fosfatasi e glicosidasi².

Le cellule sono ancorate le une alle altre tramite desmosomi, che conferiscono allo strato compattezza e resistenza alla trazione. Il citoplasma delle cellule dello strato spinoso contiene abbondanti fasci di filamenti di cheratina, soprattutto di tipo K1 e K10, che assumono una forma concentrica intorno a un nucleo e si connettono alle placche dense dei desmosomi³.

A livello della porzione superficiale dello strato spinoso si trovano le *cellule di Langerhans*, cellule dendritiche presentanti l'antigene coinvolte in diverse risposte dei linfociti T, derivano dal midollo

osseo e rappresentano il 3-8% delle cellule dell'epidermide. Esse rivestono un ruolo importante nell'induzione della risposta immunitaria contro agenti patogeni e cellule epidermiche tumorali².

2.1.7 Strato granulare

Lo strato granulare è lo strato più superficiale dell'epidermide che possiede ancora cellule vive¹ e provviste di nucleo²; si trova immediatamente al di sopra dello strato spinoso. È composto da cheratinociti provenienti dallo strato spinoso che, una volta raggiunto questo strato, iniziano a sintetizzare grandi quantità di cheratoialina e cheratina. La cheratoialina è una proteina che si accumula in granuli elettrodensi detti granuli di cheratoialina, che formano una matrice intracellulare che circonda i filamenti di cheratina¹. Questi granuli sono basofili, di forma e dimensione irregolari, e risultano dall'accumulo di proteine di nuova sintesi, la più rilevante è la profilaggrina (>400 kDa). Tale proteina multiunità insolubile viene defosforilata e degradata per produrre molecole di filaggrina monomeriche nello strato corneo, poi ulteriormente trasformata nei suoi componenti amminoacidici. La filaggrina è una proteina ricca di istidina che si lega alle cheratine 1 e 10 e ad altre proteine del filamento intermedio all'interno del citoscheletro dei cheratinociti per formare fasci stretti, causando il collasso delle cellule granulari che diventano squami anucleati appiattiti (fiocchi sottili). La filaggrina svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo e nel mantenimento di barriera della pelle, e la sua alterazione è implicata in numerosi disturbi della pelle quali dermatite atopica e ittiosi volgare. A seconda dello strato cellulare corneo sovrastante, lo strato spinoso varia in spessore. Nei distretti con uno strato cornificato sottile come il tronco, può essere poco spesso (da una a tre cellule), mentre in luoghi come i palmi delle mani e le piante dei piedi, che hanno uno strato cornificato più spesso, potrebbe essere più di 10 volte spesso¹.

2.1.8 Strato corneo

Lo strato corneo è lo strato più superficiale della cute, funge da barriera principale contro la penetrazione percutanea di sostanze chimiche e microbi ed è in grado di resistere a forze meccaniche. Inoltre, è coinvolto nella regolazione del rilascio di acqua dall'organismo nell'atmosfera, noto come perdita di acqua transepidermica (TEWL, dall'inglese *trans epidermal water loss*)⁶. Lo strato corneo è formato da due componenti: uno cellulare, i corneociti, e uno extracellulare, ricco di lipidi che riempiono gli spazi esistenti tra una cellula e l'altra. I lipidi intercellulari provengono dai corpi lamellari di Odland, vescicole provviste di membrana contenenti diversi strati lamellari che per esocitosi ne rilasciano il contenuto. Quest'ultimo è ricco di sostanze grasse quali fosfolipidi, glucosilceramidi, colesterolo e sfingomieline, proteine non enzimatiche, enzimi e composti dotati di attività antimicrobica. Gli acidi grassi liberi derivanti dall'idrolisi dei fosfolipidi, ottenuti per esterificazione del colesterolo, sono essenziali non solo per l'espletamento della funzione di barriera ma anche per il mantenimento del pH acido a livello dello strato corneo. I corneociti sono cellule estremamente appiattite, prive di nucleo, dalla superficie ampia, il cui citoplasma è costituito per l'80% da filamenti di cheratina aggregati in macrofibrille che, a loro volta, sono unite le une alle altre grazie alla presenza di una matrice proteica costituita da filaggrina⁶. L'integrità dello strato corneo è garantita anche dalla presenza di corneodesmosomi che collegano i cheratinociti dello strato granulare con i corneociti dello strato corneo; questi sono chiamati desmosomi di transizione e si trovano esclusivamente in questa sede anatomica. I corneociti adiacenti interconnessi sono importanti per la coesione dello strato

corneo e vengono eliminati durante il processo di desquamazione mediante idrolisi enzimatica delle proteine costituenti i corneodesmosomi⁶.

I corneociti forniscono protezione meccanica e chimica e, insieme al loro ambiente lipidico intercellulare, conferiscono impermeabilità all'acqua. Essi sono ricoperti da un involucro proteico chiamato *rivestimento corneo*, una matrice intercellulare che rimpiazza quindi la membrana plasmatica, arricchita in lipidi non polari e organizzati come strati lipidici lamellari⁶. Esso è formato dalla reticolazione covalente di componenti proteici come involucrine, loricrine, cheratoline e SPRRs (*Small Proline-Rich Proteins*). La reazione di accoppiamento richiede la transglutaminasi, enzima calcio-dipendente che catalizza la formazione di un legame isopeptidico intermolecolare tra le proteine.

L'idratazione dello strato corneo nel suo complesso viene garantita dalla presenza del fattore naturale di idratazione – anche chiamato *NMF (Natural Moisturizing Factor)*, presente sia all'interno dei corneociti sia negli spazi intercorneocitari, composto da varie sostanze idrosolubili e igroscopiche, quali amminoacidi liberi, acidi organici e i loro sali, composti azotati, acidi inorganici e saccaridi⁶.

2.1.9 Derma

Sotto l'epidermide, uno spesso strato di tessuto fibroso ed elastico, chiamato derma, provvede al supporto strutturale e nutrizionale. Il derma è costituito da due componenti principali: uno strato *papillare superficiale* e uno strato *reticolare più profondo*. Lo strato papillare si trova al di sotto della giunzione¹, contiene i capillari che riforniscono l'epidermide, le terminazioni periferiche dei nervi sensitivi che innervano i recettori dello strato papillare e dell'epidermide² e fibre di collagene disposte liberamente¹. Lo strato reticolare è più profondo ed è costituito da un reticolo fibroso intrecciato di tessuto connettivo denso e irregolare che circonda i vasi sanguigni, i follicoli piliferi, i nervi e le ghiandole sudoripare e sebacee².

Il derma è composto da un gel mucopolisaccaridico tenuto insieme da collagene e fibre elastiche. Le fibre di collagene formano il 70% del derma dando ad esso forza e tenacia, mentre l'elastina mantiene una normale elasticità e flessibilità e i proteoglicani provvedono alla viscosità e all'idratazione. Questa matrice extracellulare del derma viene costantemente degradata da enzimi proteolitici chiamati metalloproteinasi della matrice (MMPs) e sostituita da nuovi componenti di matrice. Le MMPs sono un gruppo di proteasi extracellulari zinco-dipendenti che rimodellano la matrice extracellulare. Vi sono tre gruppi predominanti: collagenasi, gelatinasi e stromelisine.

Le MMPs principalmente sono prodotte dai cheratinociti, dai fibroblasti, dai neutrofili e dalle mastcellule. Il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β) è un importante regolatore dell'espressione di MMPs stimolando la loro espressione nei cheratinociti e inibendo la crescita cellulare. La produzione delle MMPs è incrementata da diversi processi fisiologici e patologici, come la riparazione di ferite, l'invecchiamento cutaneo o l'invasione di tumori.

I vasi sanguigni e linfatici cutanei, i nervi, le ghiandole sebacee e sudoripare, le radici dei capelli, e piccole quantità di muscoli sono incorporati nel tessuto fibroso. In più, altre diverse popolazioni di cellule immunitarie mieloidi e linfoidi risiedono o transitano attraverso il derma¹.

2.1.10 Ipoderma

L'ipoderma, infine, rappresenta lo strato cutaneo più profondo, che separa la cute dai tessuti sottostanti². L'ipoderma è formato principalmente da adipociti, i quali sono organizzati in lobuli definiti da tessuto connettivo fibroso. All'interno dei setti si trovano nervi, vasi sanguigni e linfatici. La combinazione di tessuto adiposo e tessuto connettivo determina le principali funzioni dell'ipoderma: mantenimento dell'omeotermia, protezione da traumi di natura meccanica, immagazzinamento di grassi, stabilizzazione della posizione della cute rispetto ai tessuti sottostanti permettendone movimenti indipendenti².

2.1.11 Vasi sanguigni e linfatici del derma

I vasi sanguigni e linfatici del derma rivestono importanti funzioni omeostatiche, tra cui provvedere al nutrimento della pelle e alla regolazione dei processi immunologici. Nel derma, la vascolarizzazione sanguigna è organizzata in un plesso profondo e in un plesso orizzontale superficiale, con capillari derivanti da quest'ultimo. Anche i vasi linfatici sono formati da due plessi in prossimità del sistema vascolare sanguigno. I rami del plesso dei vasi linfatici superficiali si estendono nelle papille dermiche e drenano nei vasi linfatici più grandi nel derma inferiore. Mentre la microvascolarizzazione sanguigna si localizza immediatamente sotto l'epidermide, i vasi linfatici risiedono più in profondità nel derma.

La circolazione cutanea dev'essere finemente regolata per molteplici motivi, svolge un meccanismo chiave nella termoregolazione e nella regolazione dell'afflusso sanguigno agli altri organi, poiché il volume totale del sangue è relativamente costante, quindi un aumento del flusso sanguigno a livello cutaneo determina un minore flusso sanguigno a livello di altri organi e viceversa. Nel primo caso, quando la temperatura corporea aumenta, innalza la circolazione a livello cutaneo, permettendo la dispersione del calore in eccesso; se invece la temperatura corporea diminuisce, la circolazione cutanea si riduce risparmiando calore².

2.1.12 Le unità pilosebacee

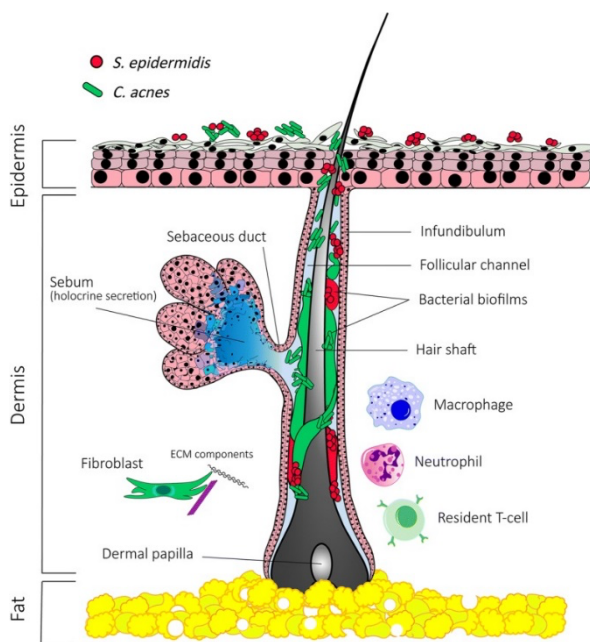


Figura 1 Rappresentazione dell'unità pilosebacea.¹⁵⁸

Oltre alla pelle, l'apparato tegumentario è composto anche da altri elementi, definiti annessi cutanei. Si tratta di follicoli piliferi, unghie e di diversi tipi di ghiandole, derivanti da alcune specializzazioni delle cellule cutanee.

Le unità pilosebacee sono le strutture anatomiche coinvolte nella patogenesi dell'acne. Sono formate da una o più ghiandole sebacee, una ghiandola sudoripara apocrina e l'annesso pilifero con tutti i suoi costituenti (Figura 1).

I peli sono strutture filamentose corneificate visibili sulla superficie cutanea³. Sono presenti sulla superficie cutanea di tutto il corpo, ad eccezione delle dita, delle labbra, della pianta dei piedi, del palmo delle mani e di parte dei genitali esterni. I peli originano in un organo complesso, detto follicolo pilifero, che si estende in profondità nel derma, raggiungendo talvolta l'ipoderma. Capillari

e nervi sono contenuti nella papilla pilifera, situata alla base del follicolo. Il bulbo pilifero circonda la papilla ed è costituito da cellule epiteliali. Altre due parti principali che costituiscono il pelo sono il fusto e la radice. La radice ha la funzione di ancorare il pelo al follicolo pilifero e parte dal bulbo fino a un punto in cui l'organizzazione del pelo è più completa; la parte visibile in superficie del pelo è rappresentata dal fusto e si estende fino alla cima del pelo. In un individuo e ancor più tra individui diversi, molte delle caratteristiche del pelo sono variabili, come la pigmentazione, la densità per unità di superficie, lo spessore e la lunghezza².

Il pelo si forma attraverso un processo specializzato di cheratinizzazione, per il quale le cellule basali superficiali si dividono, producendo cellule figlie che tenderanno a viaggiare verso la superficie. La gran parte dei peli è costituita da un midollo interno, che contiene cheratina soffice, e da una corteccia esterna, costituita da cheratina dura che conferisce al pelo la sua caratteristica rigidità. Infine, sulla superficie esterna si trova uno strato singolo di cellule morte che forma la cuticola di rivestimento.

Si stima che i peli siano circa cinque milioni e ognuno di loro svolge una particolare funzione, anche in base a dove è localizzato. Ad esempio, i capelli proteggono la testa dai raggi UV, andando a formare una protezione fisica, mentre i peli in prossimità delle narici e dell'orecchio esterno, o ancora le ciglia, ostacolano l'entrata di particelle estranee, quali batteri, virus e polveri, o di insetti. I peli inoltre svolgono un ruolo secondario nella termoregolazione e, attraverso il plesso della radice del pelo, costituito da nervi sensitivi che circondano la radice, svolgono una funzione sensitiva che costituisce un importante meccanismo di difesa da insulti estranei.

In base alle dimensioni dei peli e delle ghiandole sebacee associate, si possono distinguere tre tipologie di follicolo pilifero:

- il vello si trova su gran parte della superficie corporea come peluria ed è costituito da peli corti e sottili con ghiandole sebacee piccole, quando presenti; questa tipologia di follicolo si

può ritrovare praticamente su tutto il corpo, perché costituisce la lanugine (peluria) ad eccezione delle zone glabre e di quelle in cui sono presenti i follicoli terminali.

- terminali, hanno dei peli spessi e lunghi e le ghiandole sebacee associate sono di medie o grandi dimensioni; si trovano, in particolare, a livello dello scalpo e, negli uomini, costituiscono i peli della barba.
- sebacei, appartengono esclusivamente alla specie umana; il pelo è relativamente piccolo e sottile, mentre le ghiandole sono piuttosto grandi. La localizzazione è quella tipica delle aree più colpite dall'acne, vale a dire volto, la parte superiore del torace e la schiena.

Delle unità pilosebacee fa parte anche il muscolo pilo-erettore, un piccolo fascio di fibrocellule muscolari lisce che connettono il follicolo pilifero allo strato papillare del derma. Quando si contrae fa assumere al pelo una posizione più eretta, sollevando anche l'epidermide che lo circonda; inoltre, contribuisce alla fuoriuscita di sebo, il secreto delle ghiandole sebacee, poiché si trovano posizionate proprio tra il muscolo erettore e il follicolo pilifero².

2.2 Le ghiandole sebacee e il sebo

La cute contiene due tipi di ghiandole esocrine: *sebacee* e *sudoripare*.

2.2.1 Ghiandole sebacee

Le *ghiandole sebacee*, o ghiandole oleose, sono piccole formazioni sacciformi³ che riversano un secreto oleoso nei follicoli piliferi². Sono definite acinose-ramificate per la loro forma che ricorda appunto un grappolo d'uva formato da molteplici acini, ciascuno interconnesso mediante il suo gambo al ramo principale del grappolo. Tutta la ghiandola è circondata da una guaina connettivale che si invagina all'interno avvolgendo ciascun acino. Più acini sono circondati dalla guaina connettivale che delimita così un lobulo. L'acino è l'unità secernente della ghiandola. Ciascun acino termina con un piccolo dotto escretore che raccoglie il sebo prodotto. I dotti acinari si uniscono nel dotto escretore del lobulo che confluisce nel dotto escretore comune della ghiandola, il quale sbocca nel follicolo pilifero nella porzione inferiore dell'infundibolo⁷. Le cellule ghiandolari sintetizzano nel corso della loro maturazione grandi quantità di sostanze lipidiche, rilasciate mediante secrezione olocrina. Molte ghiandole sebacee possono comunicare con un singolo follicolo pilifero per mezzo di uno o più brevi dotti. A seconda della forma del dotto, le ghiandole sebacee possono classificarsi come *alveolari semplici* (ogni ghiandola ha il suo dotto) o *alveolari ramificate* (diverse ghiandole si svuotano nello stesso dotto).

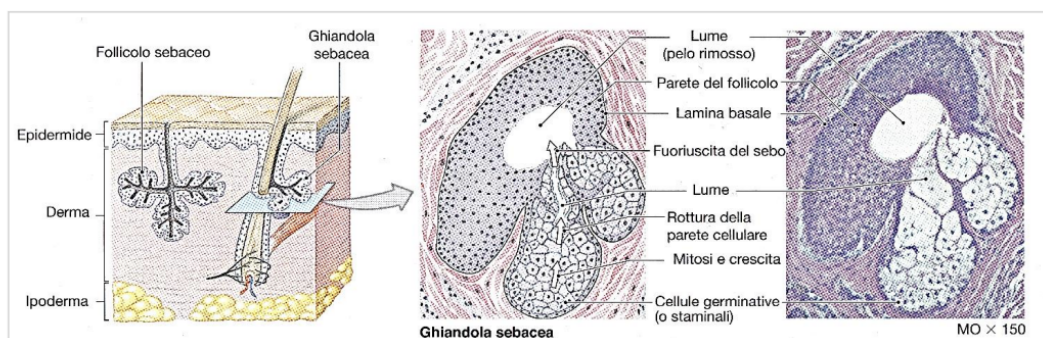


Figura 2 Rappresentazione di ghiandola sebacea in tutte le sue parti.¹⁵⁹

Il secreto lipidico viene rilasciato nel lume ghiandolare. La contrazione del muscolo erettore del pelo sprema anche la ghiandola, spingendo il secreto nel follicolo e sulla superficie dell'epidermide. Questa secrezione, detta *sebo*, lubrifica le superfici e inibisce la crescita batterica. La cheratina è una proteina robusta ma le cellule dell'epidermide morte e cheratinizzate, una volta esposte all'aria, diventano secche e fragili. Il sebo lubrifica e protegge la cheratina del fusto del pelo e della cute circostante².

Lo strato basale dei sebociti, appena all'interno della membrana basale, è piccolo, nucleato e privo di goccioline lipidiche. Questo strato contiene le cellule in divisione che reintegrano la ghiandola mentre le cellule vengono perse nel processo olocrino. Quando le cellule vengono spostate al centro della ghiandola, producono lipidi che si accumulano in goccioline. Alla fine le cellule si dilatano con goccioline lipidiche e i nuclei e le altre strutture subcellulari scompaiono. Quando le cellule si avvicinano al dotto sebaceo, si disintegrano e rilasciano il loro contenuto attraverso la secrezione olocrina. Solo i lipidi neutri raggiungono la superficie della pelle. Le proteine, gli acidi nucleici e i fosfolipidi di membrana vengono digeriti e apparentemente riciclati durante la disintegrazione delle cellule. I meccanismi cellulari che regolano la rottura olocrina dei sebociti sono perlopiù sconosciuti⁸. L'attività delle ghiandole sebacee è elevata alla nascita, ma poi diminuisce fino a diventare quasi inesistente nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni. A circa 7 anni, la secrezione di sebo inizia ad aumentare e continua fino al termine dell'adolescenza⁸. Nel periodo puberale si assiste a un enorme incremento della crescita ghiandolare e dell'attività secretoria sebacea sotto l'effetto degli androgeni (testicolarie surrenaliche) che agiscono direttamente a livello ghiandolare. Un'eccessiva quantità di sebo può dare origine a delle secrezioni sebacee intraduttali che, associate a un'ipercheratinizzazione, possono portare all'ostruzione del dotto e alla conseguente formazione di un comedone. Questo può infettarsi e infiammarsi rappresentando la lesione primaria dell'acne³. Dai vent'anni in poi, c'è una riduzione dell'attività ghiandolare di circa il 23% per decennio negli uomini e di circa il 32% per decennio nelle donne. C'è una grande variazione individuale e sovrapposizione tra i sessi, sebbene i maschi abbiano valori, in media, più alti rispetto alle femmine⁸.

2.2.2 Ghiandole apocrine e ghiandole sudoripare eccrine

Le *ghiandole sudoripare* presenti nella cute possono essere di due tipi: *apocrine* o *merocrine*. Entrambe contengono cellule mioepiteliali, ovvero cellule specializzate che si localizzano tra una cellula e l'altra e la sottostante lamina basale. L'attività secretoria delle cellule ghiandolari, dovuta alla contrazione delle cellule mioepiteliali che spremono la ghiandola e quindi fanno uscire la secrezione, è controllata dal sistema nervoso autonomo e dagli ormoni circolanti.

Le *ghiandole sudoripare apocrine* rilasciano le loro secrezioni nei follicoli piliferi delle ascelle² dell'areola mammaria, nell'inguine e nella regione perineale⁹. Queste ghiandole tubulari spiralizzate², con una porzione glomerulare situata in profondità nel derma e un dotto escretore che in genere sbocca in corrispondenza dei follicoli piliferi, producono una secrezione densa e viscosa, potenzialmente odorosa, che può fungere da nutriente per i batteri che ne alterano l'odore². L'attività apocrina, minima in età prepubere, successivamente diviene androgeno-dipendente e responsiva agli stimoli emotivi. È controllata dall'innervazione adrenergica, risultando quindi sensibile all'adrenalina e alla noradrenalina. La secrezione, inizialmente sterile e inodore, va incontro a decomposizione batterica generando potenti sostanze odorose, composti muschiati, tra cui acidi grassi a corta catena e steroidi come il 5 α -androstene³.

Le *ghiandole sudoripare merocrine*, o ghiandole sudoripare eccrine, sono più numerose e più ampiamente distribuite delle precedenti, tanto che la pelle di un individuo adulto ne contiene circa 3 milioni. Sono presenti soprattutto sul palmo delle mani e nella pianta dei piedi e riversano una secrezione chiara, detta *sudore* o *perspiratio sensibilis* direttamente sulla superficie cutanea. Il sudore è costituito per il 99% da acqua, la parte restante da alcuni elettroliti, metaboliti e sostanze di scarto. Mentre il ruolo delle ghiandole apocrine non è ancora del tutto chiaro, le funzioni delle ghiandole sudoripare merocrine includono: termoregolazione, escrezione di acqua, elettroliti, ma anche sostanze ad attività farmacologica e protezione dai danni ambientali (impedendo la crescita di microrganismi e diluendo sostanze chimiche che possono risultare dannose)².

I dotti escretori differiscono nella loro porzione di uscita; mentre il dotto apocrino si apre nell'infundibolo dell'unità pilosebacea, il dotto eccrino penetra attraverso l'epidermide (*acrosyringium*). La struttura della porzione secretoria differisce in entrambe le ghiandole. La porzione secretoria eccrina consiste in tre tipi di cellule: cellule secretorie chiare ricche di glicogeno, cellule mucoidali scure e cellule mioepiteliali con proprietà contrattili specializzate. La porzione secretoria apocrina possiede un solo tipo di cellula secretoria colonnare con un nucleo basale ovale disposto in una forma più cilindrica o cuboidale, circondata da cellule mioepiteliali.

Il tipo di materiale escreto non è lo stesso; le ghiandole eccrine agiscono con un processo di secrezione merocrina, dove le secrezioni delle cellule vengono escrete tramite esocitosi in un dotto con pareti epiteliali, invece le ghiandole apocrine derivano da una gemma laterale della guaina epiteliale esterna del follicolo pilifero, superiore all'abbozzo della ghiandola sebacea. La gemma si allunga formando un tubo, la cui porzione glomerulare si insinua nel pannicolo adiposo.

Evolutivamente, le ghiandole apocrine furono le prime a formarsi. Nell'individuo la loro presenza è limitata all'area periombelicale, all'areola, all'ascella, al pube, alle labbra, allo scroto, al prepuzio, alla regione perianale, al bordo libero delle palpebre (ghiandola di Moll) e al condotto uditivo (ghiandola ceruminosa). Le ghiandole eccrine si trovano su tutta la superficie del corpo; l'unica differenza tra le diverse posizioni è la loro densità, che varia da 100 a 600/cm² risultando gli annessi cutanei più abbondanti della pelle. Le origini embrionali delle ghiandole eccrine e apocrine non sono le stesse. Mentre le ghiandole apocrine compaiono per prime durante lo sviluppo embrionale (terzo mese) e derivano dalle stesse cellule germinali epiteliali da cui provengono i follicoli piliferi, le ghiandole eccrine originano più avanti (quarto mese) da diverse cellule germinali epiteliali⁸.

2.2.3 Il sebo

Il sebo è il liquido prodotto dai sebociti rilasciato attraverso una secrezione olocrina. Con questo termine si vuole descrivere una serie di passaggi che, alla fine, portano alla morte del sebocita per apoptosi. Inizialmente, si assiste a un aumento del volume cellulare a cui seguono l'accumulo di gocce lipidiche nel citoplasma e la degenerazione del nucleo, che determina la morte della cellula e il rilascio del sebo nel lume ghiandolare. Questo processo avviene nell'arco di 2-3 settimane¹⁰.

Dato che questa modalità secretiva comporta la degenerazione dei sebociti, è fondamentale che il tessuto ghiandolare abbia una buona riserva di cellule staminali indifferenziate pronte a sostituire, migrando verso il centro dell'acino, quelle perse¹¹. La fuoriuscita del liquido sebaceo è aiutata anche dalla contrazione del muscolo pilo-ereettore che consente al sebo di raggiungere la cute esterna. La quantità di sebo presente sulla cute varia tra 0,005 mg/cm² fino a 0,15 mg/cm², dipendentemente dal distretto corporeo¹².

La composizione chimica del sebo è abbastanza complessa. Appena prodotto si presenta come una miscela lipidica di trigliceridi (20-60%), digliceridi (1-2%), esteri di cere (23-29%), squalene (10-14%), colesterolo ed esteri del colesterolo (1-5%) e acidi grassi liberi (5-40%)¹³. Circa il 68% di questi ultimi è di tipo insaturo e più della metà è rappresentata da monoinsaturi (di solito con doppio legame in posizione 9) mentre il 4% da diinsaturi¹¹.

Nel raggiungere la superficie esterna della cute, la sua composizione è modificata per opera dei batteri anaerobi che risiedono nel lume della ghiandola sebacea, i quali idrolizzano i trigliceridi del sebo per formare acidi grassi liberi. Questo processo viene poi amplificato una volta all'esterno, per l'azione della microflora cutanea e dell'ossigeno¹³.

Mentre il colesterolo e lo squalene non sono tipici della composizione del sebo, alcuni lipidi si ritrovano unicamente in questo secreto, ad esempio trigliceridi costituiti da acidi grassi ramificati, o che contengono nella catena carbonilica dei doppi legami in posizioni insolite, o ancora un numero di atomi di carbonio dispari. Non è del tutto chiaro come avvenga la sintesi di questi particolari acidi grassi; alcuni autori suggeriscono che vengano prodotti dai batteri della microflora cutanea, altri che derivino dal catabolismo degli amminoacidi ramificati¹³. Tra gli acidi grassi più abbondanti nel sebo è stato identificato l'*acido sapienico* ($\Delta 6, 16:1$), con una catena di 16 atomi di carbonio e un doppio legame in posizione 6¹¹. Il diretto precursore è l'acido palmitico che è trasformato in *sapienato* da una reazione catalizzata dall'enzima $\Delta 6$ -desaturasi. Negli altri tessuti il substrato preferenziale di questo enzima è l'*acido linoleico* (acido α -linoleico) che è convertito negli acidi grassi essenziali polinsaturi appartenenti alle famiglie omega-3 e omega-6. Nelle cellule sebacee, però, l'acido linoleico tende a essere rapidamente ossidato per costituire unità di acetyl-CoA (β -ossidazione) rendendo così l'acido palmitico l'unico substrato disponibile per la desaturasi¹⁴.

L'acido sapienico, oltre a non essere prodotto in nessun altro distretto corporeo, si ritrova soltanto in pochissime specie vegetali, quindi non è possibile introdurlo con la dieta¹³. Tra le proprietà dell'acido sapienico, ma non solo, anche di altri acidi grassi del sebo, spicca quella antimicrobica¹⁵.

L'elongazione con due unità carboniliche e un'ulteriore insaturazione sulla catena del sapienato porta alla formazione di un altro acido grasso caratteristico del sebo, l'*acido sebaleico* ($\Delta 5,8; 18:2$).

Le cere rappresentano circa un quarto della componente lipidica del sebo e la loro produzione è correlata al grado di differenziazione dei sebociti. Le cere sono esteri di un acido grasso altamente insaturo e un alcol a lunga catena. L'insaturazione dell'acido grasso garantisce alle cere del sebo la fluidità anche alla temperatura corporea¹⁴. Sono dotate di numerose proprietà: resistono all'ossidazione, all'idrolisi e al calore meglio dei trigliceridi, lubrificano la pelle e mantengono un opportuno grado di umidità e di idratazione¹³.

Lo squalene, chiamato così perché isolato per la prima volta nell'olio di fegato di squalo¹⁶, è un idrocarburo terpenico polinsaturo, costituito da 30 atomi di carbonio¹². Come già citato sopra, non è un lipide tipico solo del sebo, ma nei sebociti la sua concentrazione è particolarmente elevata. Al contrario delle altre cellule, dove lo squalene viene trasformato in lanosterolo e poi colesterolo, oppure direttamente in colesterolo, i sebociti non lo utilizzano per questa via biosintetica portando al suo accumulo¹³. Diversi studi hanno dimostrato che lo squalene non è molto suscettibile alla perossidazione e nemmeno facilmente attaccabile dai radicali perossido, che si generano in elevate quantità in seguito ad un forte stress ossidativo come può essere, ad esempio, l'esposizione alle radiazioni solari. Al contrario, questo idrocarburo è un ottimo antiossidante e previene la perossidazione degli altri lipidi, che determinerebbe la formazione di ulteriori radicali liberi¹⁶. Purtroppo però, alcuni dei batteri costituenti la microflora cutanea sono degli ottimi produttori di

perossidi di squalene, che, come verrà spiegato nei prossimi capitoli, sembrano essere strettamente implicati nella patogenesi dell'acne.

Il sebo veicola anche altre sostanze lipofile con azione antiossidante, come la *vitamina E*, un potente scavenger di specie radicaliche¹¹.

La composizione del sebo, comunque, varia sia da persona a persona che nel singolo individuo, perché dipende da fattori di natura genetica e ormonale. La componente genetica inciderebbe più che altro sulla proporzione dei diversi acidi grassi ramificati¹³, mentre quella ormonale giustifica la presenza di tipi diversi di acidi grassi nel corso della vita dell'individuo¹¹. Il sebo, inoltre, è differente sia qualitativamente che quantitativamente nelle varie specie animali, probabilmente in base alla funzione che assolve, tanto che solo in alcune si manifesta l'acne (principalmente in quella umana)¹⁴. Mentre negli animali il sebo svolge principalmente il ruolo di veicolo di feromoni, nella specie umana la sua funzione non è stata del tutto chiarita, ma di sicuro è implicato nel mantenimento dell'omeostasi cutanea. Lo strato corneo della pelle, infatti, è rivestito da un sottile film idrolipidico e il sebo partecipa alla sua composizione solo a partire dall'età adolescenziale, dato che prima non viene prodotto in rilevanti quantità. Il film idrolipidico mantiene la corretta idratazione della superficie cutanea permettendo anche la traspirazione e determina il caratteristico odore corporeo. Inoltre, fornisce alla cute un pH debolmente acido e questo, sommato all'azione antibatterica di alcuni lipidi presenti nel sebo, crea un ambiente sfavorevole per la crescita dei microrganismi patogeni¹⁷. Al contrario di quello che si può pensare, la distribuzione delle ghiandole sebacee e la quantità di sebo che secernono sono dei fattori non correlati al grado di idratazione della pelle¹⁸.

2.3 Il microbioma cutaneo

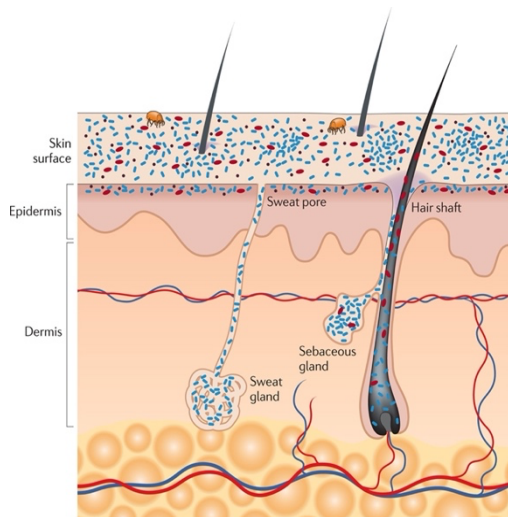


Figura 2 Rappresentazione in sezione della pelle e degli annessi cutanei con la microflora residente.²²

La pelle riesce a prevenire la colonizzazione dei microrganismi patogeni sfruttando diversi meccanismi di difesa: la struttura compatta e pressoché asciutta dello strato corneo, il processo di desquamazione, la produzione del film idrolipidico e, infine, la presenza del microbioma cutaneo¹⁷.

Inoltre, nel caso in cui questi sistemi non siano sufficienti, la protezione è comunque garantita dal tessuto linfoide associato alla pelle (SALT, *Skin-Associated Lymphoid Tissue*)¹⁹.

Il microbiota popola diversi apparati nel nostro organismo oltre alla pelle, come il cavo orale e il tratto gastrointestinale, la cui azione principale rimane fornire protezione all'ospite da possibili infezioni ad opera di altri microrganismi patogeni competendo per il proprio habitat²⁰. Lo *Human Microbiome Project* ha messo in luce come le comunità che risiedono in diversi siti del corpo non siano affatto uniformi nei diversi distretti, queste differenze anatomiche impattano fortemente sul tipo di comunità microbica residente a livello gastrointestinale, orale, vaginale, nasale e sulla pelle. Sono molti i fattori, endogeni ed esogeni, implicati nel determinare questa variabilità. Tra i fattori endogeni si possono citare il grado di umidità della cute, la produzione dei secreti ghiandolari, l'età, l'influenza ormonale, il sesso, l'eventuale presenza di patologie e le caratteristiche del sistema immunitario dell'ospite. Un'ulteriore

variabile da considerare è data dai fattori comportamentali individuali che alterano le condizioni della superficie, come l'esposizione rispetto all'occlusione dei siti corporei, il grado di utilizzo di detergenti, l'applicazione di lozioni o prodotti cosmetici, il tipo di lavoro svolto e l'ambiente circostante²¹.

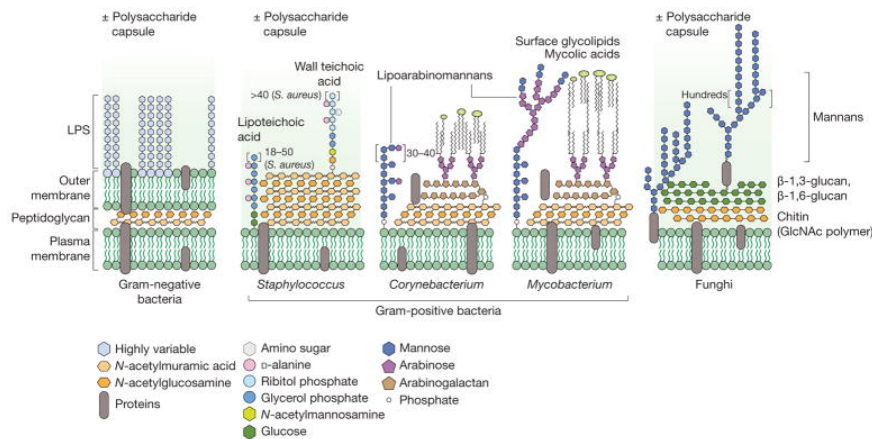


Figura 4 Composizione della popolazione residente sul tessuto cutaneo.²²

Si possono distinguere diversi gruppi di microrganismi sul tessuto cutaneo: i microbi residenti, o commensali, presenti in modo relativamente costante sulla superficie, che in seguito a perturbazione dell'equilibrio si rinnovano e ristabiliscono le nicchie ecologiche preesistenti; e i microbi transitori che derivano dall'ambiente circostante e risiedono sulla pelle per poche ore o giorni.

Come è stato evidenziato dalle analisi molecolari condotte sul microbiota della pelle, la maggior parte dei batteri cutanei ricade all'interno di quattro phyla: *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*. La loro proporzione varia in base ai siti anatomici:

- zone sebacee come la fronte sono colonizzate da *Cutibacterium*, *Staphylococci* e *Corynebacteria*;
- zone umide come l'interno del gomito sono dominate da *Proteobacteria* e *Staphylococci*
- zone asciutte come avambraccio e gambe sono colonizzate soprattutto da *Corynebacteria*, *Flavobacteriales* o β -*Proteobacteria*.

Studi recenti hanno evidenziato che le comunità microbiche commensali sono in grado di modificare l'immunità, influenzando la salute della pelle²¹. La cute viene colonizzata dai batteri a partire dalla nascita attraverso il parto. Inizialmente, il microbiota cutaneo non risulta essere molto diversificato nelle varie zone del corpo e viene largamente plasmato dal tipo di parto con cui il bambino nasce. Con un parto naturale il bambino attraverserà il canale vaginale della madre e i microbi che colonizzeranno saranno quelli presenti nella vagina della madre; mentre nel caso di un parto cesareo il bambino acquisirà una flora cutanea simile a quella che risiede sulla cute della madre. Nel primo anno di vita il microbiota tende a diversificarsi conseguentemente alla curiosità del bambino nel toccare gli oggetti, alla variazione della dieta e all'esposizione ad altre persone e ad animali.

Indirettamente, la presenza di microbi commensali sulla pelle provoca una competizione per i nutrienti e lo spazio, con un forte impatto sul potenziale di crescita quando i patogeni vengono introdotti sulla superficie della cute. Inoltre, è noto che un gran numero di batteri limita direttamente la crescita dei concorrenti attraverso la produzione di composti antimicrobici. Questi fattori proteici, chiamati batteriocine, sono in grado di inibire la crescita di altre specie batteriche. Recentemente,

diverse linee di evidenza hanno indicato che i batteri commensali dalla pelle producono molecole con proprietà antimicrobiche che possono funzionare *in vivo* a limitare la crescita dei patogeni cutanei²¹. Si ritiene che il microbiota sviluppato nella prima infanzia sia di notevole importanza poiché stimolerebbe lo sviluppo del sistema immunitario, la sua maturazione e lo sviluppo della tolleranza immunitaria.

Esistono diverse prove che indicano che gli antigeni provenienti dai batteri commensali vengono rilevati dal sistema immunitario dell'ospite anche in presenza di una barriera cutanea intatta. Inoltre, i batteri residenti sulla pelle producono metaboliti acidi che, insieme all'acido lattico presente nel nostro sudore e agli acidi grassi liberi provenienti dall'idrolisi dei fosfolipidi mediata dalla lipasi durante la corneificazione, contribuiscono al pH acido della superficie della pelle con cui i batteri commensali residenti possono fronteggiare molti agenti patogeni²³.

2.4 Tipi di pelle

Il tipo di pelle di ciascun individuo è determinato geneticamente, ma alcuni fattori esogeni, come l'ambiente in cui si vive e lo stile di vita, possono migliorarne o peggiorarne le caratteristiche²⁴. Tra le numerose modalità di classificazione, quella più conosciuta prevede quattro tipologie: pelli normali, secche, grasse e miste. Per la determinazione ci si basa sull'aspetto, la quantità di sebo, lo stato di idratazione e diversi altri parametri osservati sulla pelle priva di trattamenti cosmetici¹⁷. La pelle normale è tipica dei bambini (da molto piccoli fino, in alcuni casi, all'età prepuberale), mentre solo raramente si può osservare nei giovani adulti, perché anche delle piccole banalità possono alterarne l'equilibrio. Le pelli normali al tatto si presentano morbide, lisce ed elastiche; sono visibilmente luminose, ben idratate e le imperfezioni come macchie, desquamazione, microcisti o comedoni, sono praticamente assenti¹⁷. Nel caso della pelle secca, si possono distinguere due situazioni: pelle secca disidratata, quando la secchezza deriva da una carenza di acqua, oppure pelle secca alipica, se dipende da una scarsa produzione di sebo (quindi carenza di lipidi). Talvolta queste situazioni possono coesistere sulla stessa pelle, ma è comunque utile saper riconoscere la causa della secchezza in modo da poterla trattare correttamente²⁴. In entrambi i casi questa tipologia presenta una cute dal colorito spento, desquamata e ruvida, visibilmente sottile e con degli arrossamenti. Le cause della disidratazione possono essere genetiche, ma anche la conseguenza di abitudini nutrizionali scorrette, la presenza di patologie, condizioni ambientali sfavorevoli, oppure derivare dall'utilizzo di prodotti e trattamenti cosmetici troppo aggressivi¹⁷. Le persone che possiedono una pelle grassa sono più suscettibili all'insorgenza dell'acne nei suoi stadi più o meno lievi, ma non sempre, poiché anche in questo caso esistono due condizioni, che necessitano di trattamenti diversi: pelle oleosa e pelle asfittica (a tendenza acneica). In entrambi i casi si assiste a un'ipersecrezione sebacea che fa apparire la cute unta, lucida, dal colorito spento e con arrossamenti. Nella pelle asfittica saranno anche visibili comedoni, pustole, macchie ed eventualmente le tipiche cicatrici da acne, ma allo stesso tempo risulta visibilmente secca e al tatto è ruvida (lo strato corneo appare più spesso del normale, condizione definita come ipercheratosi). La produzione di sebo troppo denso e ceroso, tanto da rimanere intrappolato nei follicoli piliferi, determina la formazione di comedoni chiusi (punti bianchi) o aperti (punti neri). Il ristagno del sebo sommato all'azione della microflora residente nel follicolo pilifero determina infiammazione e formazione di papule e pustole, tipiche dell'acne infiammatoria¹⁷. Nel caso della pelle oleosa il sebo riesce a fuoriuscire dal follicolo e rende la superficie molto unta e lucida. Purtroppo, scegliere il trattamento più adatto per la pelle grassa non è facile, perché oltre alle

tipiche cause ormonali o costituzionali, possono essere anche implicati altri fattori esterni all'organismo, come uso di farmaci, abitudini igieniche e alimentari. La pelle mista è la più diffusa e presenta caratteristiche comuni alla cute grassa e a quella secca. Nel viso, ad esempio, appare lucida e con imperfezioni a livello della zona-T (fronte, naso e mento), mentre sulle guance o nel contorno del viso è più secca. Queste differenze dipendono dalla densità delle ghiandole sebacee nelle diverse regioni del volto²⁴.

3 Epidemiologia

L'acne è un disturbo comune della cute che colpisce ogni fascia d'età, dai neonati fino agli adolescenti e agli adulti. Il *Global Burden of Disease Project* stima che le persone affette da acne rappresentino il 9.4% della popolazione globale, percentuale che attribuisce all'acne l'ottavo posto tra le patologie più diffuse al mondo.

Diversi studi presenti in letteratura suggeriscono che la prevalenza media tra gli adolescenti sia compresa tra il 70 e l'87%, senza significative differenze tra i Paesi. In alcuni studi la definizione di "soggetto acneico" coincide con la presenza di comedoni aperti o chiusi²⁵, in altri studi si considera necessaria la presenza di almeno venti lesioni infiammatorie, quindi papule o pustole²⁶. Nel primo caso, prendendo in considerazione 4,191 soggetti la prevalenza è stata rilevata del 68.5% nei maschi e del 59.6% nelle femmine. Al contrario, nel secondo caso, dall'arruolamento di 914 pazienti, solamente il 27.9% dei maschi e il 20.8% delle femmine ha presentato lesioni acneiche.

Diversi studi sostengono che la presenza di acne sia influenzata da fattori demografici. Durante la pubertà si ha un aumento di produzione di sebo da parte delle ghiandole sebacee; elevati livelli di sebo favoriscono la crescita di *Propionibacterium acnes*, ovvero una specie di batterio implicato nel processo infiammatorio nell'acne; questo periodo è correlato con l'esordio del disturbo acneico. Dunque, la frequenza e la severità dell'acne nella popolazione aumentano con l'età, mentre l'incidenza nei bambini in età prepuberale è molto minore²⁷. Inoltre, l'acne comedonica è predominante nei preadolescenti mentre l'acne infiammatoria tende a svilupparsi nel periodo adolescenziale²⁸. Da uno studio condotto su 409 pazienti²⁹ si nota che solo il 22% dei soggetti aveva lesioni acneiche a 13 anni, mentre la percentuale saliva fino al 68% all'età di 16 anni.

Rademaker et al.³⁰ hanno dimostrato come il sesso del soggetto, combinato con l'età, potesse rappresentare un importante fattore di modulazione della frequenza delle lesioni acneiche. Tra le ragazze il 61% presentava lesioni acneiche a 12 anni e l'83% a 16 anni, con un picco nell'età compresa fra 15 e 17 anni. Tra i ragazzi, invece, la prevalenza era del 40% a 12 anni, quindi minore rispetto a quella delle ragazze, ma aumenta fino a raggiungere il 95% a 16 anni, con una frequenza massima fra i 17 e i 19 anni. Questo andamento viene riscontrato nella maggior parte degli studi che confermano un'associazione tra acne severo e soggetti maschi. Una maggiore prevalenza nei soggetti femminili nella fascia più giovane può essere ricondotta all'esordio più precoce dell'acne.

L'esordio precoce e la familiarità sono due fattori di cattiva prognosi. La componente genetica sembra influire notevolmente: solitamente, la percentuale di soggetti affetti da acne aumenta se ci sono precedenti familiari, in particolare nella madre o nel padre (odds ratio 2.91; 95% CI 2.58-3.28)²⁹. Il rischio di sviluppare l'acne può aumentare se entrambi i genitori ne hanno sofferto. Inoltre, se le lesioni acneiche iniziano la loro comparsa nel periodo precedente la pubertà, aumenta il rischio di sviluppare acne severo e spesso risulta necessario ricorrere all'utilizzo di isotretinoina per ottenere il controllo delle lesioni.

L'acne può colpire in qualsiasi fase della vita, sin dalla nascita. Naturalmente, ogni fascia d'età sarà caratterizzata da una eziopatologia e un decorso clinico diversi. *Acne pediatrico* è un termine che si usa per indicare il disturbo dalla nascita fino agli 11 anni. Si possono distinguere quattro sottogruppi: *acne neonatale* (0-4 settimane) (Figura 5), *acne infantile* (1-12 mesi), *acne di metà infanzia* (1-6 anni), *acne preadolescenziale* (7-11 anni).



Figura 5 Acne neonatale.¹⁶⁰

Si stima che il 20% dei neonati presenti delle eruzioni acneiformi neonatali, tipicamente localizzate sul viso, guance, mento, palpebre e fronte, con sporadiche estensioni al cuoio capelluto, al collo e alla parte superiore del torace. Le lesioni più caratteristiche sono papule eritematose e papulopustole, occasionalmente alcuni neonati presentano comedoni. Si pensa che l'acne neonatale sia dovuta alla stimolazione delle ghiandole sebacee da parte degli androgeni materni. Solitamente, le lesioni si risolvono spontaneamente in 1 o 3 mesi, anche se in alcuni casi possono persistere più a lungo, fino a 12 mesi. Questo tipo di acne può essere facilmente confusa con altri disturbi cutanei tipicamente neonatali, come la melanosi pustolosa transitoria del neonato o la pustolosi cefalica neonatale (NCP). In quest'ultima sono assenti i comedoni, caratteristica discriminante per la diagnosi. La NCP è stata attribuita ai lieviti *Malassezia furfur* o *M. sympodialis*, ed è trattata con agenti antimicotici azolici applicati topicamente.

L'*acne infantile* è più comune nei maschi che nelle femmine, e si manifesta più raramente rispetto all'*acne neonatale*. Esordisce tipicamente fra i 3 e i 6 mesi, ma potrebbe presentarsi nella fascia 0-12 mesi. Viene descritto principalmente come un processo infiammatorio, caratterizzato da comedoni, papule, pustole, occasionalmente noduli e cisti, che coinvolgono soprattutto il viso.

L'*acne di metà infanzia* non è frequente nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni. La ragione è che, normalmente, la secrezione surrenale cessa dopo il primo anno di vita fino a circa 7 anni di età, momento in cui si verifica un aumento della produzione di androgeni surrenalici³¹. L'acne in questa fascia di età è rara; quando si verifica, si dovrebbe sospettare un'anomalia endocrina. Un esame da parte di un endocrinologo pediatrico è generalmente giustificato per escludere patologie surrenaliche o gonadiche/ovariche inclusa la presenza di tumori secernenti androgeni³². Le potenziali cause alla base includono adrenarca precoce, sindrome di Cushing, iperplasia surrenalica congenita, tumori gonadici o surrenali e pubertà precoce³¹.

L'acne in bambini dai 7 agli 11 anni è chiamata *acne preadolescenziale* o anche *prepuberale*. La presentazione tipica è rappresentata da lesioni comedonali nella zona T del viso, quindi fronte, naso e mento, e nell'orecchio, sebbene possano comparire anche lesioni infiammatorie. Durante questi anni, l'acne può comparire come primo segno di imminente maturazione puberale, prima dei peli pubici o dello sviluppo areolare nelle ragazze e prima dei peli pubici o dell'allargamento dei testicoli nei ragazzi, come una variante normale dello sviluppo e non come possibile endocrinopatia. Invece, segni come una produzione elevata di sebo correlata con valori altrettanto elevati di deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) indicano che i maggiori determinanti di questo tipo di acne sono gli androgeni surrenalici³². L'anamnesi e l'esame obiettivo sono gli aspetti più importanti per la diagnosi in questa fascia di età. La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) o un'altra anomalia endocrinologica possono essere prese in considerazione quando l'acne è insolitamente grave, accompagnata da segni di eccesso di androgeni o non risponde al trattamento.

Negli studi epidemiologici considerati, si è osservato che la durata media dell'acne è approssimativamente di due anni, con una media maggiore di un anno. Questi dati consolidano il riconoscimento dell'acne come una patologia potenzialmente cronica²⁸.

Tra le conseguenze in seguito a guarigione, le cicatrici costituiscono le più preoccupanti e frequenti, e in quanto persistenti non sono facilmente reversibili²⁸. Cicatrici clinicamente rilevanti si sono rilevate a livello di viso, torace e schiena nel 55%, 14% e 24% dei casi rispettivamente.

Allo *Skin Color Center* di New York è stata eseguita una valutazione sulla differenza nel decorso dell'acne in base al colore della pelle³³. Dalle ricerche epidemiologiche si è potuto osservare che l'età media di comparsa dell'acne variava, era minore negli ispanici (15.9 anni) rispetto agli afroamericani (20.3 anni) e agli asiatici (18.9 anni). La frequenza dell'acne adolescenziale era più elevata negli ispanici (79.2%), mentre presentava valori simili per quanto riguardava afroamericani e asiatici (rispettivamente 59.9% e 63.2%).

In uno studio clinico³⁴, sono state arruolate 3000 donne di differenti etnie, provenienti da quattro città cosmopolite (Los Angeles, CA, U.S.A; Londra, U.K.; Akita, Giappone; Roma, Italia): 37% afroamericane, 32% ispaniche, 30% asiatiche; 24% caucasiche, 23% indiane continentali. All'interno di questi gruppi è stata osservata una variazione nella prevalenza dell'acne in base alla città di reclutamento, piuttosto che al gruppo etnico.

Sono stati svolti studi anche su alcune popolazioni³⁵, l'assenza di acne è stata riscontrata in due popolazioni geograficamente distanti, in Papua Nuova Guinea e in Paraguay. Nella prima, è stato eseguito uno studio di sette settimane, in cui sono state condotte 494 visite a domicilio e sono state effettuate delle analisi di salute generale sugli isolani di Kitavan, i quali si sostentavano attraverso l'agricoltura e la pesca, con abitudini alimentari non influenzate dalla cultura occidentale. Dalle valutazioni fatte, in cui sono stati presi in considerazione viso e busto per gli uomini e viso e collo per le donne, non si sono osservati fenomeni acneici, nemmeno nei 300 soggetti a maggior rischio, aventi dai 15 ai 25 anni. In un altro studio durato 3 anni condotto tra gli Aché, tribù di cacciatori e raccoglitori che vive nel Paraguay orientale, non si sono osservati segni di acne. In entrambi i casi queste popolazioni non occidentalizzate avevano un'esposizione minima a cibi occidentali e gli autori hanno suggerito che le differenze nella prevalenza dell'acne potessero derivare da fattori ambientali ancora da definire³⁵.

La maggioranza degli studi è stata svolta sulla popolazione adolescente; tuttavia, non si deve escludere l'insorgenza di acne nella popolazione adulta. Da uno studio australiano³⁶ emerge che la prevalenza dell'acne corrisponde al 12.8% in soggetti ≥ 20 anni (12.6% donne e 11.8% uomini). Questa percentuale tende a diminuire salendo con l'età (42% nel gruppo 20-29, 1.4% nel gruppo 60-69). Nell'81% dei casi l'acne è stato classificato come moderato, nel 17% come moderato-grave, solo in pochi casi i soggetti presentavano acne grave.

Lo studio di Collier et al. ha dimostrato che dopo l'adolescenza, le donne sono più spesso colpite dall'acne rispetto agli uomini. La prevalenza complessiva dell'acne diminuisce con l'età in entrambi i sessi, ma è chiaro che un numero significativo di individui sperimenta un peggioramento dei sintomi dell'acne o non sperimenta miglioramenti dopo l'adolescenza (Figura 6).³⁷

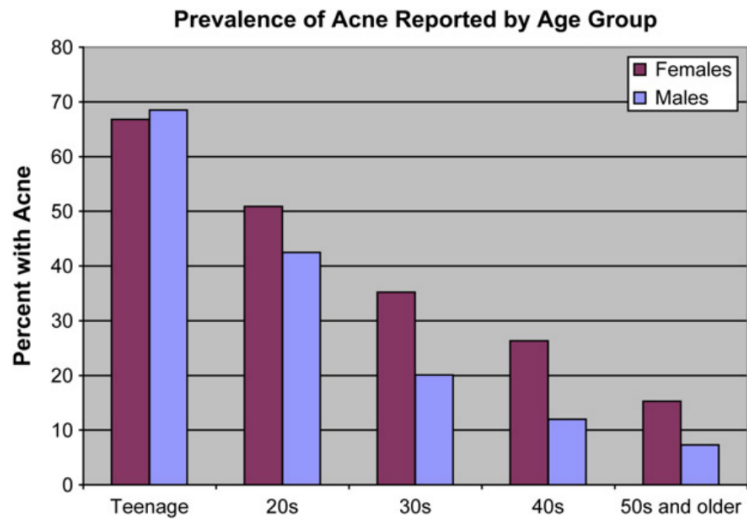


Figura 6 Prevalenza dell'acne per gruppi di età.³⁷

Alcuni studi hanno preso in considerazione anche altri fattori demografici, quali il grado di istruzione, lo stato socioeconomico e il livello di istruzione dei genitori, ma nessuno di questi fattori sembra influenzare la prevalenza dell'acne²⁷.

4 Eziopatogenesi

4.1 *Cutibacterium acnes* e altri microbi

Nell'unità pilosebacea il *C. acnes* costituisce il 90% del microbiota presente rappresentando così la specie più abbondante³⁸. Il cuoio capelluto e la pelle del viso ospitano la densità maggiore di *C. acnes* (10^5 - 10^6 UFC/cm²), mentre gli arti superiori e inferiori ed il torso ne sono meno provvisti (10^2 UFC/cm²)³⁹.

Come già descritto nei capitoli precedenti, la presenza più o meno abbondante di *C. acnes* varia con l'età, in particolare cresce con l'avvento della pubertà fino all'età adulta, per poi decrescere nelle persone più anziane³⁸.

Sono stati proposti diversi meccanismi patogenetici per spiegare il coinvolgimento del *C. acnes* nell'insorgenza dell'acne, di seguito riportati.

- Aumento della secrezione di sebo: la quantità totale e la composizione dei lipidi della pelle sono correlate alla quantità di *C. acnes* nell'unità pilosebacea. Il sebo secreto dalle ghiandole promuove la crescita microbica fornendogli substrati per la crescita^{38,39}. A sua volta, l'aumento dell'attività della diacilglicerolo aciltransferasi agisce esacerbando la seborrea preesistente correlata all'attività androgenica⁴⁰.
- Promozione della formazione di comedoni: la comedogenesi è promossa dagli acidi grassi liberi, ottenuti per scissione dei trigliceridi secreti dalle ghiandole sebacee, e dallo squalene ossidato mediante le porfirine, fattori catalitici prodotti dal *C. acnes*⁴¹. I comedoni si formano a causa della ritenzione di cheratinociti/corneociti iperproliferativi nel dotto follicolare. Alcuni studi hanno dimostrato come il *C. acnes* non solo formi un biofilm per incrementare l'adesione cheratinocitica, ma anche attivi la via di segnalazione del recettore del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) per sovraregolare l'espressione della filaggrina. L'*up-regulation* conduce un incremento dei livelli di integrine contribuendo così alla proliferazione e differenziazione dei cheratinociti e quindi alla formazione dei comedoni^{42,43}.
- Induzione o aggravamento dell'infiammazione: dopo essersi legato al *Toll-like receptor* (TLR)-2 e -4 sulla superficie dei cheratinociti, il batterio *C. acnes* induce i monociti e altre cellule a produrre interleuchine (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12), fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , interferoni, fattori chemiotattici, β -defensine, e altre citochine e polipeptidi, innescando e/o aggravando la risposta infiammatoria. Inoltre, il *C. acnes* attiva anche le vie del complemento classico e alternativo per formare C3a e C5a che aumentano la permeabilità vascolare e il coinvolgimento dei leucociti chemiotattici nelle risposte infiammatorie^{44,45}.
Ulteriormente, il batterio *C. acnes* stimola i sebociti e promuove la conversione di cellule T naïve in cellule T helper secernendo il fattore di crescita trasformante- β , IL-1 β e IL-6. Il batterio *C. acnes* può anche attivare l'inflammasoma NLRP3 per indurre il rilascio di IL-1 β , IL-8 e TNF- α dai sebociti⁴⁶. *C. acnes* produce lipasi, proteasi, ialuronidasi e fosfatasi, e induce cellule multiple a produrre metalloproteinasi di matrice, danneggiando così direttamente i follicoli piliferi, le ghiandole sebacee e la matrice dermica e, infine, aggravando l'infiammazione (Figura 7)³⁸.

Il *C. acnes* non è l'unico batterio a colonizzare la porzione esterna della cute, molti altri possono svolgere un ruolo nel mantenere la pelle in salute o nell'esacerbare le patologie. Ad esempio, molti studi suggeriscono che il *C. acnes* possa essere inibito dal *S. epidermidis*, grazie alla produzione di acido succinico e tossine polimorfiche aventi azione antibatterica. L'azione protettiva verso l'acne di *S. epidermidis* viene esplicitata anche attraverso la secrezione di acido lipoteicoico, il quale ha la capacità di ridurre l'infiammazione associata al *C. acnes* grazie all'inibizione dell'espressione di TLR-2 nei cheratinociti^{47,48}. Diversi studi ipotizzano anche un coinvolgimento della *Malassezia* nello sviluppo della patogenesi acneica. In particolare, quest'ultima sembrerebbe avere un'attività lipasica spiccata, per cui gli acidi grassi liberi prodotti influiscono sul processo di cheratinizzazione dei dotti follicolari³⁸.

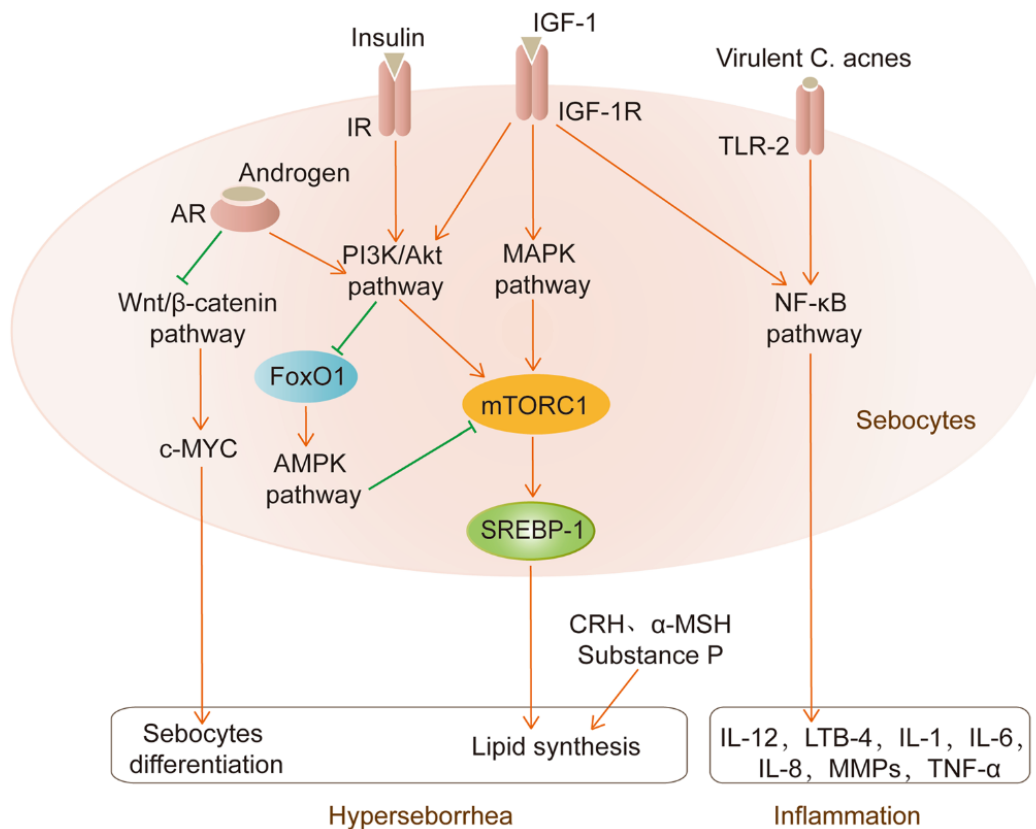


Figura 7 Schema dei principali processi patologici in cui sono coinvolti i sebociti nell'acne vulgaris.⁴⁹

4.2 Dieta

L'implicazione della dieta come fattore eziologico dell'acne è un argomento discusso da moltissimo tempo e, nonostante la numerosità degli studi, ad oggi le prove sull'associazione tra alcuni alimenti e l'acne sono ancora deboli e richiedono maggiori approfondimenti.

La dieta occidentale, caratterizzata da un maggiore apporto di latticini e da un elevato indice glicemico, ha dimostrato di influenzare i livelli di ormoni implicati nella patogenesi dell'acne. L'indice glicemico (GI, *Glycemic Index*) è un sistema di punteggio da 1 a 100 utilizzato per determinare la velocità con cui il contenuto di carboidrati viene digerito, assorbito e metabolizzato. Molteplici studi clinici hanno rilevato che una dieta ad alto indice glicemico è associata a un controllo glicemico peggiore, a livelli di insulina postprandiali più elevati e livelli elevati di *Insulin growth-*

factor-1 (IGF-1), mentre è stato dimostrato che le diete a basso indice glicemico riducono la concentrazione di IGF-1 a digiuno^{50,51}.

Numerosi studi osservazionali etnografici hanno notato una diminuzione della prevalenza della patologia acneica in persone appartenenti a culture non occidentali. In particolare, nei popoli indigeni del Sud America, i Kitavans della Papua Nuova Guinea e gli Aché del Paraguay, i quali aderivano a una dieta a basso GI, comprendente pesce, selvaggina, tuberi e foraggi; erano invece esclusi latticini, alcool, caffè, tè, olio, zucchero e sale. Un aspetto interessante è che una popolazione geneticamente simile, ma con uno stile di vita più occidentale, presentava un'incidenza maggiore di acne. Queste osservazioni suggeriscono come i fattori ambientali possano influenzare la comparsa dell'acne e la severità della patologia a discapito dei polimorfismi genetici, mentre una dieta a basso GI può portare beneficio, diminuire il numero di lesioni e alleviarne la severità⁵².

Anche i latticini sembrano avere un ruolo nella comparsa o nel peggioramento delle lesioni acneiche. Nel 2005, Adebamowo investigò sulla relazione e ipotizzò che i prodotti lattiero-caseari influenzassero l'acne attraverso mediatori ormonali aumentando i livelli plasmatici di IGF-1. In particolare, il latte scremato veniva associato a valori plasmatici più elevati e a un contenuto minore di estrogeni, perché addizionato di steroidi anabolizzanti e altri fattori di crescita, come i precursori del testosterone progestinico. Nel latte vaccino sono presenti androstenedione e deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), entrambi precursori del testosterone, e altri steroidi in forma ridotta, soprattutto 5 α -androstanedione e 5 α -pregnanedione, che nelle unità pilosebacee possono essere trasformati in diidrotestosterone (DHT)^{13,50}. Gli steroidi 5 α -ridotti assieme ai precursori del testosterone sono in parte responsabili dell'effetto comedogenico del latte, poiché *in vivo* determinano aumenti di DHT e conseguente ipersecrezione di sebo e ipercheratinizzazione¹³.

Nonostante la presenza di elementi che confermerebbero la tesi, ad oggi non si è ancora giunti ad un consenso generale riguardo il ruolo dei latticini nel processo fisiopatologico dell'acne.

Ci sono evidenze sul ruolo benefico dei polifenoli del tè verde, i quali potrebbero ridurre la secrezione sebacea ed avere proprietà antimicrobiche, che potenzialmente potrebbero agire positivamente nei confronti dell'acne.

Nonostante siano numerosi gli alimenti ritenuti responsabili della comparsa dell'acne, tra cui anche cioccolato o cibi ricchi di grassi, gli studi effettuati finora dimostrano l'esistenza solo di una debole correlazione con l'insorgenza e/o con il peggioramento delle lesioni acneiche^{13,53}. In ogni caso, se il paziente nota un'esacerbazione dell'acne in seguito all'assunzione di certi alimenti può tentare l'allontanamento dalla dieta per verificarne l'associazione.

Studi recenti forniscono ulteriori argomentazioni a sostegno del legame a livello trascrizionale tra IGF-1, leptina e liponectina e alto indice glicemico attraverso l'attivazione delle vie mTORC1 e FOXO1⁵⁴. mTORC1 è una chinasi considerata la principale regolatrice della crescita cellulare nelle cellule eucariotiche e delle vie metaboliche, inclusa la biosintesi dei lipidi. Questo avviene tramite la fosforilazione del fattore di trascrizione SREBP-1 (proteina di legame dell'elemento di risposta degli steroli-1). La proteina regolatrice SREBP-1 è essenziale per la differenziazione dei sebociti. Attraverso questo meccanismo, all'aumentare dei livelli di IGF-1, aumenta in modo diretto la seborrea, una delle cause patogenetiche dell'acne⁵⁵. L'espressione di mTORC1 può, inoltre, aumentare indirettamente all'incrementare dei livelli di insulina e IGF-1. Attraverso l'attivazione della via del segnale fosfoinositolo-3 chinasi/Akt (PI3K/AKT), la fosforilazione porta all'esportazione nucleare del fattore di trascrizione FoxO1 (proteina della scatola della forcina O1)^{56,57}. Nel nucleo, le proteine Fox si legano alle sequenze di DNA di geni essenziali per la proliferazione e la

differenziazione cellulare regolandone così la trascrizione. L'esportazione nucleare di FoxO1 contrasta la funzione inibente di mTORC1 e attiva indirettamente la protein chinasi⁵⁸ aumentando la seborrea⁵⁹.

4.3 Ormoni

È ormai risaputo che l'iperproduzione di sebo, definita seborrea, è una condizione necessaria per lo sviluppo dell'acne ma non sufficiente, poiché se così fosse non si spiegherebbe l'efficacia dei trattamenti che non hanno come bersaglio la modulazione della secrezione sebacea¹³. La produzione e l'escrezione del sebo da parte delle rispettive ghiandole sono principalmente sotto controllo ormonale. Gli androgeni sembrano avere un ruolo chiave nella loro regolazione, assieme a diversi altri ormoni quali l'ormone della crescita, il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), ma anche altre sostanze come citochine, retinoidi, neuropeptidi ecc., aventi quasi tutti un'azione stimolante e quindi con un potenziale ruolo nella patogenesi dell'acne^{13,60}. Gli estrogeni, al contrario, inibiscono l'attività delle ghiandole sebacee⁶¹. I soggetti affetti da alterazioni endocrine come la sindrome dell'ovaio policistico, iperandrogenismo, ipercortisolismo o pubertà precoce sono maggiormente a rischio di insorgenza dell'acne, anche con quadri clinici piuttosto gravi⁶².

4.3.1 Androgeni

Gli androgeni comprendono un insieme di ormoni: testosterone, diidrotestosterone, androstenedione, androsterone e deidroepiandrosterone (DHEA). Vengono sintetizzati e rilasciati dalla zona reticolata della corticale del surrene e dalle gonadi, sia maschili che femminili. Recenti studi hanno dimostrato che anche i sebociti possono sintetizzare *de novo* gli androgeni a partire dal colesterolo, in una reazione catalizzata dal citocromo P450 del sistema di clivaggio della catena laterale (*P450 Side Chain Cleavage enzyme*) che lo trasforma nel diretto precursore degli androgeni (e degli estrogeni), il pregnenolone⁶³.

L'elevata presenza di androgeni circolanti o un'iperresponsività delle ghiandole sebacee a questi ormoni, oppure entrambe, potrebbero incrementare la produzione sebacea. In realtà, anche in condizioni fisiologiche i sebociti delle varie regioni corporee mostrano diversi gradi di responsività agli androgeni: nelle gambe, ad esempio, il livello è molto basso se non assente, nel viso, invece, i sebociti sono molto più suscettibili all'azione ormonale¹³.

È stata scoperta la presenza nei sebociti di vari enzimi capaci di ottenere la forma molto attiva degli androgeni, il diidrotestosterone (DHT), a partire dal DHEA (o la forma solfatata, DHEAS) oppure dal testosterone; in quest'ultimo caso, l'enzima interessato è un isoenzima, la 5 α -reduttasi di tipo 1, la cui attività risulta maggiore nelle ghiandole sebacee localizzate nelle aree corporee più suscettibili all'acne, rispetto a quelle meno a rischio¹³. Il DHT si lega a un recettore intracellulare nei sebociti, il recettore nucleare degli androgeni (AR, *androgen receptor*), per il quale possiede un'affinità da cinque a dieci volte maggiore rispetto agli altri componenti di questa classe⁶⁴.

La risposta al segnale consiste principalmente nella regolazione dell'espressione dei geni coinvolti nella proliferazione dei sebociti, mentre la loro differenziazione, produzione di sebo e variazione della composizione sono regolate dalla concomitante attività dei recettori intracellulari denominati PPARs (*peroxisome proliferators-activated receptors*) e dei loro ligandi⁶⁵. Gli androgeni e i PPARs sono coinvolti anche nell'iperproliferazione dei cheratinociti e nella conseguente ipercheratinizzazione con

meccanismi simili a quelli riscontrati sui sebociti^{13,62}. I cheratinociti dell'intrafundibolo, similmente ai sebociti, possiedono sia il recettore AR, sia una sovraespressione dell'enzima 5 α -reduttasi di tipo 1, quindi producono diidrotestosterone a partire dal testosterone, che stimola la proliferazione di queste cellule. I PPARs, essendo dei fattori di trascrizione, determinano cambiamenti nell'espressione genica di diverse molecole coinvolte nel metabolismo dei lipidi e nell'infiammazione. In particolare, è stato dimostrato un aumento dell'espressione e dell'attivazione nei sebociti della COX-2⁶⁶.

Le prove a sostegno dell'implicazione degli androgeni nella patogenesi dell'acne sono piuttosto numerose. Innanzitutto l'elevata frequenza della patologia in soggetti che presentano disturbi a carico delle ghiandole surrenali o delle gonadi. L'aumento della produzione di androgeni circolanti, comunque, può non essere associato ad alcuna patologia endocrina¹³. Tuttavia, molti pazienti, sia maschi che femmine, possiedono livelli ematici di androgeni normali confermando il carattere multifattoriale della patogenesi⁶⁰. Si deve anche osservare che gli uomini con totale insensibilità all'azione degli androgeni per malfunzionamento dei rispettivi recettori non sviluppano acne e che la somministrazione sistemica di testosterone, oppure di DHEA, in questi individui comporta sia un ingrandimento che un aumento dell'attività delle ghiandole sebacee. In terzo luogo, il successo delle terapie anti-androgene nelle donne¹³.

Gli estrogeni rappresentano gli ormoni sessuali femminili; tuttavia, si riscontrano in piccole quantità anche nell'uomo. Nella donna questi ormoni vengono sintetizzati in maggior misura a livello dell'ovaio, per stimolazione dell'ormone luteinizzante (LH) di origine ipofisaria, e in piccola quantità dalla corticale surrenale. La via biosintetica di questi ormoni è in comune con quella degli androgeni, tanto che l'androstenedione e il testosterone sono i precursori rispettivamente dell'estrone e dell'estradiolo (i principali estrogeni umani). Attraverso una regolazione a feed-back negativo, gli estrogeni sono in grado di inibire il rilascio di gonadotropina dall'ipofisi, così da ridurre la produzione di androgeni da parte delle gonadi. Inoltre, a livello dei sebociti, sono presenti i recettori nucleari degli estrogeni, sia il sottotipo α che β , dove inibiscono l'azione degli androgeni, determinando una riduzione della secrezione sebacea^{62,67}. Proprio per questo motivo, come verrà spiegato nel capitolo riguardante i trattamenti per l'acne, gli estrogeni sono ritenuti una valida terapia dell'acne.

Nella maggior parte delle donne in cui l'unico segno clinico è la lesione acneica, non sono coinvolti degli squilibri ormonali. Le ipotesi maggiormente discusse includono un'ipersensibilità dei recettori per gli androgeni identificata a livello del sebocita o del cheratinocita, oppure un'iperattività dell'enzima deputato alla sintesi degli androgeni presenti a livello delle stesse cellule (iperandrogenia periferica). Un altro fattore consiste nell'attivazione cronica dell'immunità innata della pelle legata alla presenza di ceppi resistenti di *C. acnes* nel follicolo pilosebaceo. Nella grande maggioranza delle donne che soffrono di acne da molti anni, le frequenti prescrizioni di antibiotici topici, come eritromicina e clindamicina, inducono lo sviluppo di ceppi resistenti di *C. acnes* e *Staphylococcus*⁶⁸.

4.3.2 Fattori di crescita

Tra gli ormoni coinvolti nello sviluppo e nella regolazione delle unità pilosebacee, quindi anche nell'insorgenza dell'acne, si possono citare l'ormone della crescita (GH, *Growth Hormone*) e il fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF-1, *Insuline-like Growth Factor*) che determinano effetti diversi sui sebociti^{69,70}. L'ormone della crescita viene secreto dall'ipofisi anteriore e una volta in circolo si lega al proprio recettore espresso su diverse cellule a livello periferico. Negli epatociti il

GH induce sia la sintesi che la secrezione dell'IGF-1⁶⁹. È stato notato che le concentrazioni plasmatiche di questi ormoni sono superiori alla norma negli adolescenti e, soprattutto, negli adulti affetti da acne⁷⁰.

Inoltre, una condizione patologica nota come acromegalia, dovuta proprio a un'eccessiva produzione del GH e dell'IGF-1, è risaputo essere strettamente correlata con la presenza di seborrea⁷⁰.

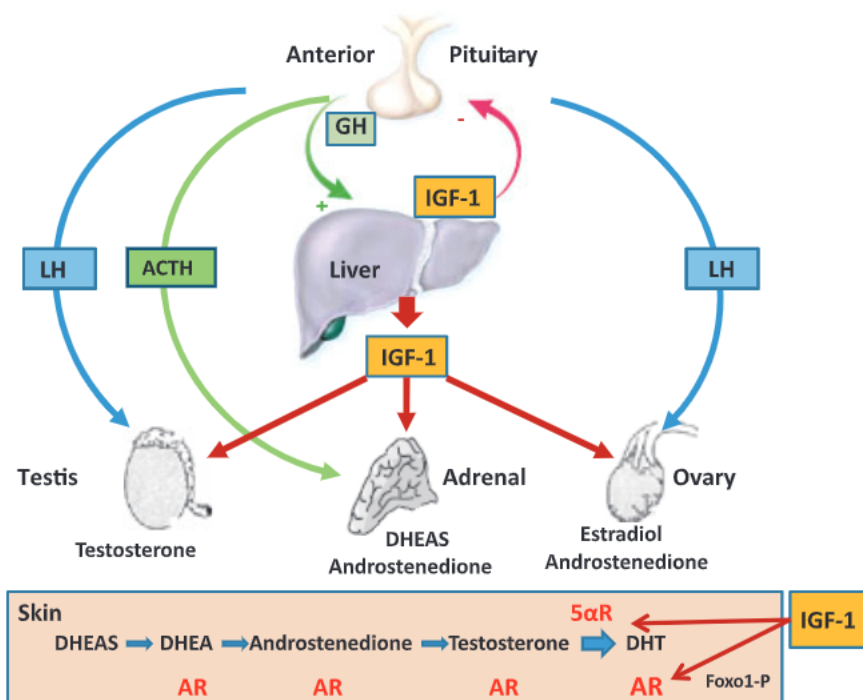


Figura 8 Azioni di IGF-1 sul metabolismo e sulla sintesi degli androgeni a livello di gonadi (maschili e femminili), surreni e cute.⁵¹

acne, talvolta non curabili mediante i trattamenti standard. GH e IGF-1 possono modificare la produzione di sebo sia in modo diretto sulle unità pilosebacee, che indirettamente, intervenendo sulla regolazione degli androgeni. Sui follicoli piliferi e sui sebociti questi ormoni inducono la proliferazione cellulare interagendo con i propri recettori; nelle ghiandole sebacee è stato osservato che l'IGF-1 incrementa la lipogenesi. Per quanto riguarda il meccanismo indiretto, l'IGF-1 interviene nella regolazione della sintesi degli ormoni androgeni e dei loro recettori a livello dei surreni e delle gonadi, sia maschili che femminili, ma soprattutto a livello cutaneo, per induzione dell'enzima 5 α -reduttasi (5 α R) e del recettore degli androgeni (RA)⁶⁹. Una prova dell'effettivo ruolo di questi ormoni nella patogenesi dell'acne è che la riduzione dei loro livelli ematici nei soggetti affetti da acne porta a miglioramenti del quadro clinico (Figura 8)⁶⁹.

4.4 Neuropeptidi

Il decorso dell'acne è imprevedibile, frustrante e spesso cronico. La cronicità di un disturbo cronico induce effetti negativi dal punto di vista psicologico e sociale. Dall'altra parte, la presenza dell'acne può aumentare il livello di stress esacerbando l'acne preesistente. Il sistema immunitario è influenzato dallo stress mediante il rilascio di neuropeptidi e di citochine.

L'unità pilosebacea funziona come un organo endocrino-indipendente ed è il centro di controllo di un complesso programma di regolazione dei neuropeptidi che funziona sotto il controllo dell'asse

Gli incrementi di IGF-1 si osservano anche in un'altra patologia, caratterizzata dalla concomitante presenza di iperinsulinemia, aumento di DHEA-S, insulino-resistenza, irsutismo e, soprattutto, acne; si tratta della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*) dove i livelli di IGF-1 nel siero delle donne affette risulta essere quasi il doppio della norma⁶⁹. Questo aspetto, sommato agli altri disordini endocrini causati dalla PCOS, rende le pazienti più vulnerabili a sviluppare forme severe di

ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), la cui reattività è elevata specialmente in caso di stress psicologici. Una cute sana produce vari neuropeptidi, rilasciati direttamente dai neuroni sensoriali, dalle cellule della pelle e dalle cellule migratorie che compaiono nel corso di un processo infiammatorio. La cute del viso di pazienti acneici è caratterizzata da un'innervazione più ricca, un numero maggiore di terminazioni nervose e mastcellule contenenti sostanza P, un'espressione più elevata di endopeptidasi neutra (neprilisina) a livello delle ghiandole sebacee e di E-selectina nelle venule poste attorno alle ghiandole pilosebacee rispetto ai pazienti non-acneici.

In particolare, la sostanza P induce, sia direttamente che indirettamente, un processo infiammatorio, attraverso la modulazione del rilascio di citochine proinfiammatorie fra cui interleuchina (IL)-1, IL-2 e TNF- α , esercitando un effetto chemiotattico nei confronti di monociti, linfociti-T e neutrofilii. Lo stesso neuropeptide, in seguito al rilascio nervoso, si suggerisce stimoli la proliferazione e differenziazione delle ghiandole sebacee⁷¹, accelera la lipogenesi⁷² e induce l'espressione di neprilisina ed E-selectina, rispettivamente, a livello delle ghiandole sebacee e dei vasi perifollicolari⁷¹.

Lo stress emotivo può influenzare la microflora intestinale e aumentare la permeabilità intestinale causando un'infiammazione sistemica dell'organismo. I probiotici giocano un ruolo importante nell'eziopatogenesi dell'acne: influenzano il rilascio della sostanza P nel tratto intestinale e nella pelle. Anche un aumento minimo a breve termine della sostanza P circolante può portare ad ansia, depressione e aggressività.⁷³⁴³

Un altro neuropeptide coinvolto nello sviluppo clinico dell'acne e della seborrea è l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), il quale, assieme alla proteina legante (CRHBP) e ai recettori CRH (CRHR) agisce come un sistema di regolazione centrale dell'asse HPA. Si è osservato che il CRH è un importante ormone autocrino nei sebociti con attività omeostatica di pro-differenziazione che, indipendentemente dall'asse HPA, induce la sintesi lipidica, la steroidogenesi e promuove l'espressione della $\Delta 5$ -3 β -idrossisteroide deidrogenasi, l'enzima che converte il deidroepiandrosterone in testosterone nei sebociti umani⁷⁴. È stato scoperto che il testosterone e l'ormone della crescita, che è coinvolto nella sintesi lipidica sebacea, antagonizzano il CRH e l'espressione del suo recettore. Più precisamente, il testosterone sopprime l'espressione di CRH-1 e CRH-2 nei sebociti SZ95, mentre l'ormone della crescita cambia l'espressione di CRH-1 in CRH-2⁷⁵. CRHR-1 ha un ruolo importante nella fisiologia e patologia cutanea, regola l'attività secretoria cutanea locale e possiede un compito importante nel coordinare le risposte allo stress esterno in analogia con la risposta centrale⁷⁴. Il riscontro di una più forte immunoesposizione di CRHR-1 nei cheratinociti del dotto seboglandulare nella pelle acneica rispetto a quella non coinvolta o normale può anche essere attribuito a un sistema di risposta allo stress nella pelle. CRHR-2 svolge solo un ruolo modulatore e sembra possa essere il recettore più importante per la risposta biologica della ghiandola sebacea al CRH. Inoltre, è noto che il CRH agisce sull'infiammazione inducendo la degranolazione dei mastociti, il rilascio di citochine infiammatorie e la modulazione delle cellule immunitarie; CRH stimola la produzione di interleuchina-6 e inibisce la produzione di IL-1 β nei cheratinociti umani⁷⁵.

Ugualmente i peptidi della melanocortina, in particolare l'ormone melanotropo (α -MSH, *Melanocyte Stimulating Hormone*), possono influenzare direttamente la funzione dei sebociti attraverso i propri recettori⁷⁵. È stato dimostrato che l'espressione di MC-1R (*Melanocortin-1 receptor*) è sovraregolata dai segnali proinfiammatori. Poiché le citochine proinfiammatorie sono sovraregolate nelle lesioni da acne, i sebociti possono rispondere a questi segnali con una maggiore espressione di MC-1R

generando così un meccanismo di feedback negativo per α -MSH, che esercita azioni antinfiammatorie dirette sopprimendo l'interleuchina IL-8. In secondo luogo, l' α -MSH stesso può sovraregolare il proprio recettore. Pertanto, livelli aberranti di α -MSH possono indurre una maggiore espressione di MC-1R nelle ghiandole sebacee in situazioni di aumento dello stress sistemico o cutaneo dei pazienti con acne⁷⁶.

4.5 Inquinamento atmosferico

La cute è in costante contatto con l'ambiente esterno. Esistono due vie attraverso cui gli agenti inquinanti⁷⁷, come le polveri sottili e similari PM_{2.5}, PM₁₀ e NO₂⁷⁸, permeano la cute. Ossia, tramite la via transepidermica e tramite l'assorbimento da parte di follicoli piliferi e dotti ghiandolari⁷⁷. Gli inquinanti atmosferici esercitano un effetto nocivo sulla pelle aumentando lo stress ossidativo, inducendo gravi alterazioni delle normali funzioni dei lipidi, dell'acido desossiribonucleico e delle proteine della pelle. Una volta penetrati attraverso lo strato corneo, le specie radicaliche dell'ossigeno (ROS) provocano perossidazione lipidica che stimola il rilascio di altri mediatori dell'infiammazione da cheratinociti e melanociti. Si innesca così un circolo vizioso per il quale si ha infiltrazione di neutrofili e cellule fagocitarie. Questo fenomeno è più marcato nei pazienti con acne poiché in questi soggetti il film lipidico cutaneo sulla superficie dello strato corneo è alterato da un aumento dello squalene ossidato e da una diminuzione dell'acido linoleico. Da due studi clinici che hanno confrontato dei soggetti nell'area di Shanghai e di Città del Messico, entrambe metropoli aventi livelli molto elevati di inquinamento atmosferico, sono emersi dei cambiamenti nella qualità della pelle esposta cronicamente all'inquinamento ambientale. Si è riscontrato che i livelli di vitamina E e di squalene, entrambi segni di ossidazione del sebo, erano ridotti⁷⁹. Sebbene lo studio messicano non abbia misurato i segni clinici dell'acne, è stato comunque osservato un aumento dei livelli di sebo. Un altro studio cinese, condotto per 8 settimane su 64 pazienti affetti da acne, ha mostrato una relazione tra l'esposizione agli inquinanti ambientali e l'aumento dei livelli di sebo e un numero maggiore di lesioni acneiche non infiammatorie.

Sebbene ci siano prove crescenti che gli inquinanti atmosferici possano esercitare i loro effetti nocivi per mezzo di ROS e di processi d'infiammazione, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio il legame tra inquinamento atmosferico e acne⁵⁴.

4.6 Farmaci

Tra i fattori eziologici esogeni si possono ritrovare anche alcuni farmaci, tra cui i corticosteroidi, gli androgeni, il litio, gli ioduri e l'isoniazide⁶⁰. Questi oltre che aggravare le lesioni acneiche già presenti possono anche portare allo sviluppo dell'acne fulminante, oppure dare luogo a eruzioni acneiformi. Un metodo per classificare questi farmaci si basa sul loro grado di associazione con l'acne. Si avranno farmaci indubbiamente correlati all'acne, farmaci su cui ci sono dati rilevanti ma insufficienti per confermarlo e farmaci che solo occasionalmente hanno riportato una certa associazione con la comparsa dell'acne (Tabella 1)¹³.

Tabella 1 Classificazione dei medicinali in base al loro grado di associazione con l'acne o con le eruzioni acneiformi.¹³

Farmaci indubbiamente correlati con l'acne	Farmaci con dati rilevanti ma insufficienti	Farmaci occasionalmente associati con l'acne
Corticosteroidi	Ciclosporina A	Vitamina B1
Androgeni	Vitamina B6 e B12	Psoralene + raggi UVA (PUVA)
Litio	Vitamina D2	Propiltiuracile
Isoniazide	Fenobarbiturici	Sirolimus
Alogeni (ioduri e bromuri)	Disulfiram	Voriconazolo
Antimalarici (cloroquina e chinina)	Azatioprina	Dactinomicina
Antiepilettici (fenitoina)	Chinidina	Rifampicina
Corticotropina	Amoxapina	Etambutolo
Inibitori dei fattori di crescita epidermici	Inibitori del TNF- α	
	Tetraetiluram	
	Antidepressivi triciclici (amineptina)	
	Tireostatici (tiouracile)	

L'acne indotta da corticosteroidi può insorgere quando si somministrano elevate dosi per via sistemica, oppure in seguito a una terapia inalatoria o ancora per eccessive quantità di steroidi topici, in particolare sul volto.⁸⁰ Di solito le eruzioni scompaiono una volta interrotto il trattamento, per questo si interviene, in genere con tretinoina, solo quando la terapia steroidea è continuativa.¹³

Il litio viene utilizzato sotto forma di sale citrato o carbonato nella cura o nella profilassi di patologie psichiatriche. È stato osservato che in seguito a trattamenti prolungati, il litio comporta diversi disturbi cutanei, tra cui appunto l'acne, che può sia essere aggravata sia presentarsi *de novo* in soggetti senza alcun precedente episodio. Il litio sembra stimolare la chemiotassi dei leucociti neutrofili, la cui degranolazione determina infiammazione locale partecipando anche alla formazione dell'ostruzione del canale follicolare mediante un effetto diretto sui corneociti. Le eruzioni acneiche compaiono dopo circa 2-3 mesi dall'inizio della terapia e il loro trattamento è molto complesso visto che i medicinali normalmente utilizzati non sono adatti in questi pazienti: la co-somministrazione di tetraciclina, ad esempio, induce un aumento dei livelli del litio, alterando le dosi terapeutiche; l'isotretinoina orale, invece, in alcuni soggetti ha determinato l'insorgenza di disturbi psichiatrici, come depressione, disturbo ossessivo compulsivo, suicidio e aggressione, agendo con un meccanismo non ancora identificato, rendendola inadatta per i pazienti psichiatrici. Da uno studio, però, risulterebbe che il trattamento antiacne con isotretinoina in alcuni casi porterebbe a carenza di cobalamina, facendo così ipotizzare che gli effetti collaterali neuropsichiatrici di questo retinoidi siano dovuti alla riduzione dei livelli di vitamina B12.⁸¹

La vitamina B12 (cobalamina) è implicata anche nell'omeostasi cutanea, infatti, alterazioni dei livelli plasmatici, sia eccessi che carenze, determinano tra i vari sintomi anche manifestazioni dermatologiche. Si è osservato che a elevate dosi, 5-10 mg/settimana, l'acne può comparire o aggravarsi se già presente. Per la vitamina B6, invece, non sono ancora stati definiti dei dosaggi specifici. Si ipotizza che una prolungata escrezione di queste vitamine determini irritazione dei follicoli epidermici con conseguente infiammazione, ma sono necessarie ulteriori ricerche a tal

proposito. Una delle particolarità è che solo le donne sembrano esserne soggette. Anche in questo caso le lesioni si risolvono dopo 8-10 giorni dall'interruzione dell'assunzione di vitamina B.¹³

Il primo a rendere nota l'associazione tra la formazione di eruzioni acneiformi e l'uso di isoniazide fu Breston nel 1959. Si stima che questo farmaco antitubercolare induca eruzioni acneiformi tra l'1,42% e il 2,5% dei casi, in seguito a lunghi periodi di trattamento. Le lesioni scompaiono spontaneamente dopo la sospensione del farmaco.¹³

Ioduri, bromuri e cloruri hanno indotto la comparsa di eruzioni acneiformi o un peggioramento dell'acne preesistente in numerosi casi. L'acne da cloruri è generalmente derivante da intossicazioni sistemiche per cause occupazionali. Il trattamento consiste nell'interrompere l'assunzione di farmaci contenenti alogeni o nell'evitare l'esposizione ambientale o alimentare.

Gli inibitori dei recettori per i fattori di crescita epidermici, come ad esempio cetuximab e erlotinib, sono degli anticorpi monoclonali utilizzati nell'oncoterapia ma spesso hanno mostrato tossicità a livello della cute e dei suoi annessi. Almeno l'85% dei pazienti trattati mostra sviluppo di lesioni acneiche, probabilmente attraverso alterazioni nello sviluppo, nella differenziazione e nelle funzioni dei cheratinociti, oltre che all'incremento della produzione di mediatori infiammatori da parte dei sebociti.¹³

4.7 Igiene della pelle

La percezione che una scarsa igiene cutaneo possa portare allo sviluppo e/o all'incremento delle lesioni acneiche è ormai comune, tanto che numerosi pazienti prima di rivolgersi al dermatologo fanno uso, anche per lunghi periodi, di moltissimi prodotti per la pulizia della pelle^{13,82}. Questa supposizione deriva principalmente da due ragioni: in primo luogo molte persone credono che i comedoni aperti siano neri a causa della sporcizia che vi si accumula; in secondo luogo, vista l'eccessiva produzione di sebo, la pelle può avere un aspetto oleoso, percepito come sporco. Tuttavia, queste condizioni hanno ben poco a che vedere con la pulizia della cute.

Il colore nero dei comedoni aperti, infatti, deriva dall'ossidazione dei grassi sebacei e, secondo alcuni, dalla melanina accumulata nel comedone^{13,83}. Inoltre, nonostante sia noto ormai che sgrassare la superficie cutanea utilizzando saponi aggressivi, soprattutto sul viso, o effettuare frequenti scrub non facciano altro che peggiorare il quadro clinico dell'acne, molti pazienti credono di trarne beneficio⁸⁴, ma l'ostruzione dei follicoli dall'ipercheratinizzazione è talmente profonda che sarebbe comunque impossibile rimuoverle con le normali tecniche di detersione⁶⁰.

Per ora, comunque, non disponiamo di sufficienti prove riguardo a un'associazione tra l'igiene cutanea e l'acne, né come causa, né come peggioramento e nemmeno come giovamento⁸².

5 Inquadramento clinico

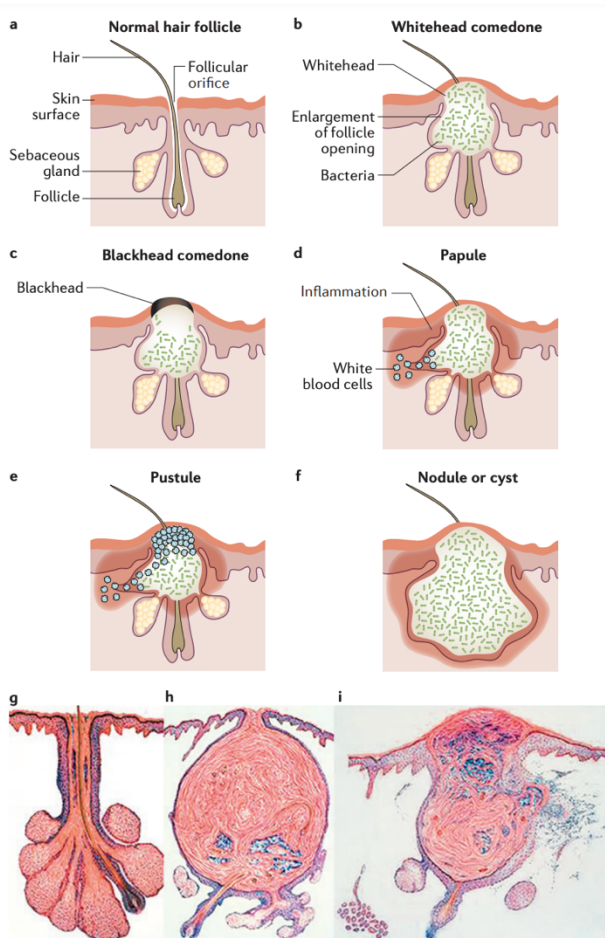


Figura 9 Manifestazioni cliniche acneiche.¹⁶¹

flogistico con conseguente richiamo di mediatori infiammatori. Il più delle volte ci si trova di fronte alla presenza di diversi tipi di lesioni contemporaneamente e questo polimorfismo è dovuto anche alla complessa patogenesi dell'acne. In base alla gravità e al tipo di lesioni si è ottenuta una classificazione utile a scopo clinico. Si definisce un'acne *lieve* quando si riscontrano prevalentemente comedoni e solo alcune papule-pustole, *intermedia*, in presenza di numerose papulo-pustole e alcuni noduli, e *severa*, se prevalgono noduli su base fortemente infiammatoria.

L'*acne comedonica* (Figura 10) è caratterizzata dalla prevalenza di piccole microcisti follicolari ed è molto frequente nelle fasi preadolescenziali. È più pronunciata a livello della cosiddetta "zona T" (fronte, naso e mento). Possiamo distinguere due tipi di comedoni: i comedoni chiusi e i comedoni aperti. I primi, anche chiamati punti bianchi, si formano quando una massa costituita da sebo e lamelle cornee occlude l'orifizio esterno. I secondi, o punti neri, si formano quando lo sbocco è aperto in superficie e la tirosinasi dell'orifizio follicolare ossida la melanina determinando la tipica pigmentazione brunastra⁸⁵. In alcuni casi può essere necessario distendere la pelle per



Figura 10 Esempio di acne comedonica.⁸⁶

L'acne è una patologia a eziopatogenesi multifattoriale e con una notevole variabilità nella presentazione del quadro clinico, nell'età di insorgenza e nell'andamento evolutivo. Al fine di inquadrare la scelta terapeutica, è necessaria una fase di attenta valutazione del paziente da parte dello specialista.

La manifestazione clinica è rappresentata originariamente dal microcomedone, non visibile a occhio nudo. Si forma conseguentemente a una delle cause patogenetiche della patologia acneica, come iperplasia delle ghiandole sebacee con iperseborrea, colonizzazione di *Cutibacterium acnes*, eccessiva cheratinizzazione del follicolo pilosebaceo con conseguente processo infiammatorio e attivazione immunitaria. Progressivamente, i microcomedoni evolvono in lesioni non infiammatorie rilevabili al controllo clinico (comedone aperto o chiuso); ciò è dovuto al fatto che il follicolo si riempie di frammenti cellulari, lipidi e batteri. I comedoni possono evolvere in lesioni infiammatorie, clinicamente descritte come papule, pustole e noduli in seguito all'attività di *C. acnes* che innesca un processo

poter apprezzare la presenza di comedoni altrimenti non individuabili⁸⁶.

Il processo infiammatorio può proseguire e coinvolgere i comedoni aperti, generando l'*acne papulo-pustolosa* (Figura 11). Le papule sono dei piccoli rilievi cutanei di forma conica, eritematose, solide e tese, alle quali si somma la seborrea. A causa della colonizzazione batterica delle papule da parte di *C. acnes* si possono formare le pustole, edematose e dolenti, caratterizzate da una raccolta di essudato purulento di colore giallastro.



Figura 11 A sinistra esempio di *acne papulo-pustolosa* lieve, a destra esempio di *acne papulo-pustolosa* moderata.⁸⁶

L'*acne nodulare* si verifica in seguito all'evoluzione delle lesioni infiammatorie in noduli, di colorito rosso vivo, di 0,5-1,5 cm di diametro e di consistenza duro-elastica, che generano negli strati più profondi della cute (derma e ipoderma). Questo tipo di acne si presenta nei casi più severi. Tali lesioni risolvono in un periodo maggiore rispetto alle papule e alle pustole. Spesso, pazienti con acne nodulare, soprattutto di sesso maschile, sviluppano l'*acne nodulo-cistica* (Figura 12), in cui le lesioni papulo-pustolose o nodulari vanno incontro a un processo suppurativo, con formazione di ascessi che esitano in cicatrici profonde e deturpanti. Difficilmente si avrà presenza di sola acne nodulare; tendenzialmente si presenta una forma polimorfa, papulo-nodulare o nodulo-cistica, in cui i noduli si associano a comedoni, pustole e papule. Un tipo di acne nodulo-cistica, definita *acne conglobata* (Figura 13), tipica dell'età adolescenziale, con la tendenza ad aggravarsi in età adulta, affligge prevalentemente i soggetti maschili, ed è considerata la forma di *acne vulgaris* più grave, in ragione della sua cronicità, decorso e severità⁸⁶. Clinicamente è contraddistinta da tutti gli elementi tipici del disturbo acneico, quindi comedoni, papule e pustole, noduli e cisti, a cui si sommano fistole, ascessi, flemmoni e seni di drenaggio. Le lesioni dell'acne in questione possono uscire dalle aree cutanee solitamente interessate, e coinvolgere anche le regioni lombari e glutee, anche se più frequentemente si localizza a livello dorsale, dove possono residuare cicatrici estese e deturpanti, sia atrofiche che ipertrofiche⁸⁶. Esiste una forte correlazione tra acne conglobata, pustolosi palmo-plantare e artropatie, e il termine sindrome sinovite-acne-pustolosi-



Figura 12 Esempio di *acne nodulo-cistica* severa.⁸⁶



Figura 13 Esempio di *acne conglobata* severa.⁸⁶

iperostosi-osteite (SAPHO) è stato proposto per includere queste malattie in una sindrome unica. La SAPHO è una malattia autoinfiammatoria piogenica rara, caratterizzata da un infiltrato neutrofilo intracutaneo associato a osteomielite cronica non batterica. Una grave acne conglobata può anche essere associata a una sindrome XYY. Tali pazienti hanno genitali esterni maschili e testicoli normali e sono fertili. Sono insolitamente alti, possono presentare ritardi mentali e un comportamento aggressivo. In più, l'acne conglobata può manifestarsi in seguito a esposizione a idrocarburi alogenati aromatici, diossina, ingestione di alogeni, ipnotici, sedativi e trattamento con litio⁸⁶.

L'eventualità clinica più comune è rappresentata dalla compresenza di diverse tipologie di lesione, in una condizione chiamata *acne polimorfa*, in cui le varie componenti si possono alternare in modo ciclico, con fasi di remissione o peggioramento variabili per anni. In questa fase è molto importante la valutazione del medico e quindi la gestione terapeutica della patologia. Una terapia non adeguata può essere causa di un prolungamento, o addirittura di un peggioramento del decorso, dando origine a esiti cicatriziali persistenti. Ogni tipo di acne, anche il più lieve, può provocare esiti variabili, con discromie più o meno transitorie, cicatrici di diverso grado, in genere depresse o ipertrofiche e cheloidee; per questo motivo anche forme all'apparenza non particolarmente aggressive necessitano di un trattamento adeguato.

Tra le forme particolari di acne troviamo l'*acne neonatorum* e l'*acne infantile*, già descritti precedentemente, l'*acne fulminans*, l'acne escoriata (*des jeunes filles*), l'*acne aestivalis* o acne di Maiorca⁸⁵, e la follicolite da batteri Gram-negativi⁸⁶. L'*acne fulminans* è la forma più severa di acne cistica; presenta lesioni nodulari e suppurative in associazione con varie manifestazioni sistemiche. Questa patologia non si riscontra frequentemente, e tende a colpire principalmente adolescenti di sesso maschile tra i 13-16 anni. Solitamente, prima di manifestarsi questa forma acneica, i pazienti sono affetti da un'acne lieve o moderata. Si localizza a livello di volto, schiena, petto e arti superiori. Inizialmente, i comedoni incominciano a infiammarsi e si raccolgono in placche rialzate e dolorose con croste emorragiche, le cui lesioni possono esitare in gravi cicatrici. A queste possono associarsi delle lesioni ossee di tipo osteolitico, febbre, artralgie, mialgie, epatosplenomegalia ed eritema nodoso. Non esistono delle analisi laboratoristiche per la diagnosi. Il trattamento è completamente diverso rispetto all'acne classica; però la considerazione di alcuni parametri può risultare utile per valutare la risposta alla terapia.

L'*acne escoriata* è tipica delle giovani donne e si presenta come conseguenza della pratica di toccare le lesioni o di ricorrere alla pulizia del viso. Viene diagnosticata accertando la presenza di erosioni lineari, le quali confermano escoriazione di comedoni e papule infiammatorie.

L'*acne aestivalis* si presenta con numerosi elementi papulosi in assenza di comedoni. È caratterizzata da un quadro di acne nodulo-cistica infiammatoria che coinvolge il volto ed il tronco, e che può essere peggiorato da una sovrainfezione stafilococcica⁸⁵. Si manifesta in seguito all'esposizione solare⁸⁶.

Infine, la *follicolite da batteri Gram-negativi* può essere diagnosticata in caso di fallimento del trattamento o in seguito a riacutizzazione durante la terapia, ed è provocata dalla crescita eccessiva di specie Gram-negative a causa dell'assunzione di antibiotici per via orale a lungo termine⁸⁶.

Ci si può altresì trovare di fronte a manifestazioni simil-acneiche in cui compaiono lesioni sovrapponibili alle lesioni acneiche con scarsa componente infiammatoria. È il caso dell'*acne cosmetica*, dovuta all'utilizzo di cosmetici per la detersione o per il make-up formulati con sostanze "comedogeniche". Molto simile è l'*acne meccanica*, dovuta alla ripetuta ostruzione meccanica o dalla frizione del dotto pilo sebaceo in seguito allo sfregamento di oggetti su una determinata area o

all'utilizzo di collane o monili. In questo caso, la zona si presenta iperpigmentata, lichenificata e con numerosi comedoni disposti in modo lineare e geometrico.

Anche l'utilizzo di alcuni farmaci può provocare la comparsa di papule infiammatorie che si risolvono dopo la sospensione del medicinale in causa. Tra i più frequenti troviamo gli steroidi anabolizzanti, i corticosteroidi, il litio, i derivati dello iodio⁸⁵, le vitamine B₂, B₆, B₁₂, D₂, l'isoniazide, la chinidina⁸⁶ e, meno frequenti, la ciclosporina e le tetracicline⁸⁵.

Si descrive, infine, l'*acne occupazionale* quando la superficie cutanea viene esposta a sostanze insolubili occlusive che si possono rilevare nei luoghi di lavoro, quali oli e solventi derivati dal petrolio, carboni arricchiti con cloro e derivati del catrame. In particolare, il termine *cloracne* si utilizza per definire la comparsa di acne conseguentemente all'uso di idrocarburi aromatici con elevato contenuto di cloro, che si sviluppa dopo numerosi mesi di continua esposizione. Compaiono piccole papule cistiche e noduli nelle zone retroauricolari, mandibolari, nel cavo ascellare e nello scroto, che possono residuare in cicatrici permanenti e portare a numerose ricadute cliniche⁸⁶.

In base al tipo di patologia acneica, al decorso e al processo flogistico, le cicatrici che esitano sulla cute di un soggetto acneico possono essere di tre tipi: a punteruolo, dette anche "*icepick*", caratterizzate da piccole depressioni di diametro inferiore ai 2 mm che ricordano il segno di un chiodo; ampie e avallate, "*rolling*", dovute a fibre cicatriziali che ancorano la pelle al grasso sottostante con un diametro di circa 4-5 mm; varioliformi, anche chiamate "*boxcar*", costituite da depressioni rotondeggianti a bordi netti, simili alle cicatrici che si possono formare in seguito alla varicella⁸⁷.

Si può dire che la diagnosi di *acne vulgaris* sia piuttosto agevole, anche se alcune patologie dermatologiche possono generare dei dubbi diagnostici. La rosacea è una dermatosi infiammatoria in cui sono presenti papule e noduli, ma i comedoni sono sempre assenti, e insorge più tardivamente. La dermatite periorale è caratterizzata da papulo-pustole e insorge più tardivamente e si concentra prevalentemente a livello periorifiziale. Le verruche piane presentano esclusivamente papule a livello del volto, determinate dall'infezione da Papilloma virus⁸⁶.

5.1 Grado di severità delle lesioni

Per valutare la severità del quadro clinico, ad oggi disponiamo di molteplici metodi e sistemi di classificazione, ma nessuno di questi gode di validità universale.

Alcuni sistemi si basano sulla conta delle lesioni acneiche (numero di comedoni aperti e chiusi, papule, pustole e noduli) oppure su un accurato esame clinico, altri invece confrontano il paziente con uno standard fotografico. In generale, un sistema per la valutazione dovrebbe essere semplice e facilmente utilizzabile, accurato e riproducibile e non richiedere molto tempo⁸⁸.

Le fonti suggeriscono che il primo a classificare i gradi di severità dell'acne fu Carmen Thomas di Philadelphia negli anni '30, anche se in realtà il primo e vero *grading* è stato introdotto da Pillsbury *et al.* nel 1956^{89,90}. Questi autori definirono quattro gradi di severità, basandosi su una stima generale della morfologia della lesione, del numero di lesioni e su quelle predominanti (Tabella 2).

Tabella 2 Primo sistema di classificazione di Pillsbury et al.⁹⁰

Grado 1	Comedoni e piccole cisti occasionali confinate al viso.
Grado 2	Comedoni con pustole e piccole cisti occasionali limitate al volto.
Grado 3	Molti comedoni, piccole e grandi papule e pustole infiammate, più estese ma confinate al viso.
Grado 4	Molti comedoni e lesioni profonde, tendenti ad aggregarsi e canalizzare, interessano il viso e le parti superiori del tronco

Nel 1958, *James e Tisserand* presentarono uno schema di classificazione diverso, riportato in Tabella 3⁹⁰.

Tabella 3 Sistema di classificazione di James e Tisserand.⁹⁰

Grado 1	Comedoni acneici semplici non infiammatori e alcune papule.
Grado 2	Comedoni, papule e qualche pustola.
Grado 3	Papule e pustole più grandi e molto infiammate, alcune cisti. Coinvolge il viso, il collo e la porzione superiore del tronco.
Grado 4	Condizione molto severa con lesioni acneiche molto infiammate e cisti confluenti.

Nel 1966, Witkowski e Simons avviarono un altro sistema di classificazione basato sulla conta delle lesioni per appurare la gravità dell'acne. Una volta riconosciute le lesioni su un lato del viso, si presumeva che il numero fosse pressoché lo stesso sull'altra metà⁹⁰. All'inizio degli anni '70, Frank ideò una scala numerica per ogni tipo di lesione presente su volto, schiena e torace, prima contando ogni categoria e poi, per stabilirne la severità, si avvaleva del metodo di James e Tisserand (Tabella 4)⁹⁰.

Tabella 4 Tabella di valutazione numerica di Frank.⁹⁰

Tipo di lesione	Numero di lesioni
Comedoni	10
Papule	7
Pustole	5
Cicatrici	2

Nel 1975, qualche anno dopo, venne introdotto un *grading* numerico. *Plewig e Kligman* decisero di calcolare separatamente i casi di acne comedonica dai casi di acne papulo-pustolosa, assegnando alle categorie un grado da 1 a 4 in base al numero delle lesioni (Tabella 5)⁸⁹.

Tabella 5 Grading di Plewig e Kligman.⁸⁹

Grade	Comedonica	Papulo-pustolosa
1	Meno di 10 comedoni	Meno di 10 lesioni infiammatorie
2	Tra 10 e 25 comedoni	Tra 10 e 20 lesioni infiammatorie
3	Tra 25 e 50 comedoni	Tra 20 e 30 lesioni infiammatorie
4	Più di 50 comedoni	Più di 30 lesioni infiammatorie

Nel 1977, *Christiansen et al.* introdussero un sistema di valutazione utilizzando una scala a sei punti in cui si andava a valutare la riduzione percentuale delle lesioni avvenuta nell'intervallo fra le due visite (Tabella 6). In questo caso le lesioni si contavano in una metà del viso. Questo tipo di sistema risultava utile per comprendere l'efficacia del trattamento in uso⁹⁰.

Tabella 6 Scala di severità basata sulla percentuale di riduzione dell'acne di Christiansen et al.⁹⁰

Scala	Riduzione percentuale	Livello
4	Riduzione 100%	Eccellente
3	Riduzione 75-99%	Buono
2	Riduzione 50-74%	Moderato
1	Riduzione 1-49%	Insufficiente
0		Invariato
-1		Peggiorato

Nello stesso anno, *Michaelson et al.* pensarono a un indice di severità dato sulla base del tipo di lesioni (Tabella 7). L'indice aumenta all'aumentare della severità delle lesioni. Ad esempio, l'indice delle papule è maggiore rispetto a quello dei comedoni aperti, in quanto le papule sono ritenute più severe dei comedoni. Nella valutazione proposta, si moltiplica il numero di ogni lesione per il relativo indice di severità e sommando i prodotti si ottiene il punteggio totale che rappresenta la severità della patologia. Il punteggio viene calcolato a ogni visita e rapportato al punteggio ottenuto durante la visita precedente. Se il punteggio totale diminuisce, significa che il numero delle lesioni è diminuito, e viceversa. Se il punteggio totale aumenta, si dovrà modificare il trattamento in atto^{89,90}.

Tabella 7 Indice di severità basato sul tipo di lesioni di Michaelson et al.⁹⁰

Indice di severità	Tipo di lesione
0.5	Comedoni
1.0	Papule
2.0	Pustole
3.0	Infiltrati
4.0	Cisti

Nel 1980, Burke, Cunliffe e Gibson presentarono la cosiddetta *tecnica Leeds*, che consisteva nell'utilizzo di una scala compresa tra 0 (assenza di lesioni) e 10 (acne severa) analizzando le lesioni acneiche presenti su viso, collo e schiena (Tabella 8)⁹⁰.

Tabella 8 Classificazione secondo Cook et al. utilizzando uno standard fotografico.⁹⁰

Grado	Descrizione
0	Piccoli comedoni sparsi e/o piccole papule
2	Pochissime pustole o tre dozzine di papule e/o comedoni; le lesioni sono appena visibili a 2,5 m di distanza
4	Sono presenti lesioni rosse e infiammazioni in misura significativa che vale la pena trattare.
6	Carico di comedoni, numerose pustole; le lesioni sono facilmente riconoscibili a 2,5 m.
8	Acne conglobata, sinusale o cistica che ricopre la maggior parte del volto.

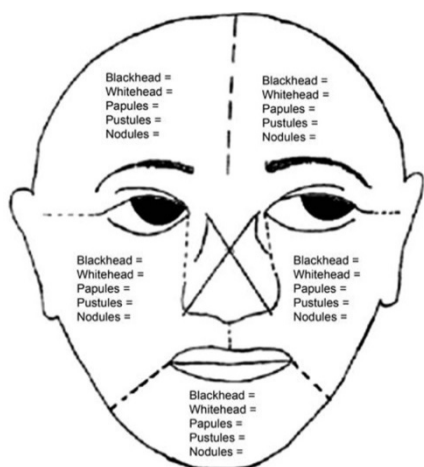


Figura 14 Sagoma facciale utilizzata per la conta delle lesioni acneiche con il metodo di Lucky et al.⁹⁰

Questa tecnica venne rivisitata nel 1998 da Brien e collaboratori nella *Leeds Revised Acne Grading System* che utilizzava la comparazione con degli standard fotografici. Era il 1994 l'anno in cui, per la prima volta, la fotografia a fluorescenza fu usata per valutare la severità dell'acne. Il gruppo Lucchina classificò le sue osservazioni in una scala fluorescente, il grado 0 corrispondeva a pazienti che non presentavano acne; il grado 1 veniva assegnato a pazienti con acne lieve, mentre il grado 2 a coloro con acne moderato; infine, il grado 3 classificava pazienti con un'acne estesa⁹⁰.

Successivamente, nel 1996, *Lucky et al.* valutarono l'affidabilità della tecnica della conta. Registrarono il numero di ciascuna lesione acneica su una sagoma divisa in cinque segmenti facciali: mento, guancia destra e sinistra e parte destra e sinistra della fronte, escludendo il naso e l'area circostante (Figura 14); il conteggio avveniva su ognuna delle

cinque sezioni. Al termine dello studio, gli stessi autori confermarono l'attendibilità del metodo quando eseguito dallo stesso personale ad ogni visita⁸⁸.

Nel 1997 fu introdotto un altro metodo da *Doshi et al*, il GAGS (*global acne grading system*). Attraverso questo sistema, il viso, il torace e la schiena venivano suddivisi in sei aree (Figura 15)⁹⁰. Ad ogni area fu associato un fattore numerico in base alla grandezza, da 1 a 3, e un punteggio secondo una scala compresa tra 0 e 4 in base alla severità della lesione (0 = assenza di lesioni; 1 = comedoni; 2 = papule; 3 = pustole, 4 = noduli). Il punteggio di ogni area era il prodotto delle lesioni più severe di quell'area moltiplicato per il fattore numerico dell'area; poi si sommarono i prodotti per ottenere il punteggio totale⁸⁹.

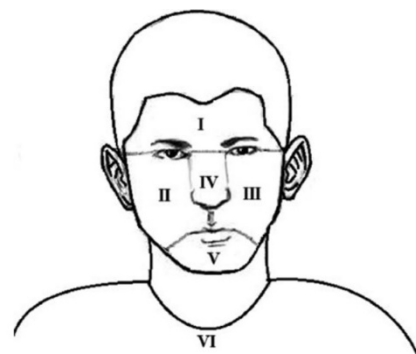


Figura 15 Le sei sezioni su cui effettuare la conta delle lesioni secondo GAGS.⁹⁰

Un sistema simile fu proposto anche da *Dreno et al.* nel 1999.

Sempre nel 1997, *Phillips et al.* diventarono i primi a studiare la fotografia a luce polarizzata per valutare i conteggi dei comedoni e delle lesioni da acne infiammatoria. Mentre nel 2001, *Rizova e Kligman* rivisitarono questa tecnica e la associarono alla microscopia video e alla misurazione della produzione di sebo.

Più recentemente, nel 2008, *Hayashi et al.* hanno combinato l'utilizzo di standard fotografici con il conteggio delle lesioni acneiche per classificare l'acne (Tabella 9). Inizialmente, si contano le lesioni infiammatorie in metà del viso, poi si dividono in quattro gruppi in base al numero rilevato. In seguito, il giudizio sulla gravità è confrontato con un gruppo di esperti dermatologi attraverso la valutazione delle fotografie a metà viso dei pazienti⁹⁰.

Tabella 9 Classificazione del grado di gravità di *Hayashi et al.*⁹⁰

Numero totale delle lesioni	Gruppo
0-5	Lieve
6-20	Moderata
21-50	Severa
>50	Molto severa

Questi descritti sono solo alcuni esempi di classificazione utilizzati nella diagnosi dell'acne. La grande varietà dei metodi e la mancanza di un sistema universale rendono difficile la stima di un quadro clinico, sia in rapporto alle diverse opinioni dei differenti dermatologi, sia in rapporto alla valutazione del decorso della malattia per un singolo paziente durante il trattamento terapeutico. Questo genera difficoltà nella scelta del percorso terapeutico e nello svolgimento di studi epidemiologici e clinici.

6 Interventi terapeutici

Il trattamento dell'acne dovrebbe basarsi su un'anamnesi completa del paziente inclusa la valutazione della terapia precedente, un esame completo del corpo per valutare la localizzazione dell'acne, l'estensione e il tipo di lesione, la presenza o assenza di cicatrici o alterazioni della pigmentazione. Si dovrebbero anche valutare le aspettative del paziente. Le principali strategie per la gestione dell'acne prevedono l'impiego di retinoidi topici, antibiotici, terapie ormonali e isotretinoina sistemica. Le linee guida standard dell'*American Academy of Dermatology* e dell'*American Academy of Pediatrics* suggeriscono agenti topici come retinoidi, perossido di benzoile e/o antibiotici topici come trattamento di prima linea e combinazioni di agenti topici con agenti sistemici per le condizioni più gravi. Il trattamento precoce e intensivo dell'acne può ridurre al minimo gli effetti fisici come le cicatrici e gli effetti psicologici⁹¹.

6.1 Trattamenti topici

6.1.1 Antimicrobici topici

Gli antibiotici topici riducono la colonizzazione batterica della pelle e dei follicoli e riducono l'infiammazione inibendo le vie del complemento e alterando la chemiotassi dei neutrofili⁹². Sono più efficaci per le lesioni infiammatorie dell'acne rispetto ai comedoni, ma hanno qualche effetto su entrambi i tipi di lesioni riducendo il biofilm e la successiva formazione di microcomedoni. La resistenza batterica agli antibiotici con l'uso di antibiotici sia topici che sistemici è stata segnalata appena sei settimane dopo l'inizio dell'uso in monoterapia; pertanto, la monoterapia, soprattutto topica, non è generalmente raccomandata⁹³. Il perossido di benzoile in concomitanza con antibiotici topici o orali riduce al minimo la resistenza batterica e può essere applicato in concomitanza con antibiotici topici o usato come lavaggio prima dell'applicazione antibiotica⁹⁴.

Tre antibiotici topici, eritromicina, clindamicina e minociclina, sono approvati dalla FDA per la terapia dell'acne nei bambini e negli adulti. Più recentemente, la schiuma topica di minociclina al 4% ha ricevuto l'approvazione della FDA per il trattamento di pazienti con nove o più anni di acne da moderata a grave⁹¹.

Clindamicina ed eritromicina si ritrovano in commercio in Italia in diverse forme farmaceutiche con concentrazioni di principio attivo variabili dall'1% al 4%, sotto forma di gel, unguento o lozione⁹⁵.

Gli antibiotici topici godono di diversi vantaggi, come il basso potere irritativo sulla cute e la minor comparsa di effetti sistemici collaterali rispetto alla terapia orale. Allo stesso tempo, però, possiedono anche un importante svantaggio, ovvero lo sviluppo di resistenza batterica da parte del *C. acne*, che incide negativamente sull'efficacia del trattamento. Da un sondaggio condotto in Europa è emerso che in almeno il 50% degli individui affetti da acne sono presenti specie di *C. acnes* resistenti sia all'eritromicina che alla clindamicina. Per ovviare a questo problema si utilizzano combinazioni con zinco, retinoidi o benzoil perossido^{13,95,96}.

Il meccanismo d'azione è duplice in quanto sono battericidi nei confronti del *C. acne*, specialmente a livello intrafollicolare, agendo legandosi alla subunità ribosomiale 50S e inibendo la sintesi proteica del batterio; inoltre, di recente, è stata dimostrata anche un'azione antinfiammatoria, esplicata tramite

la riduzione degli acidi grassi proinfiammatori sulla percentuale dei lipidi di superficie e alla soppressione della chemiotassi dei globuli bianchi^{13,95}.

Il benzoino perossido (BPO) è utilizzato nella terapia topica antiacne sin dagli anni '30. Gode di proprietà antimicrobiche, comedolitiche e antinfiammatorie, ma sulla produzione di sebo non ha alcun effetto¹³. Il BPO è indicato nel trattamento dell'acne dalle forme infiammatorie lievi a quelle moderate, in genere da solo nel primo caso (per un periodo di almeno 6-8 settimane) e in combinazione con altri farmaci nel secondo^{13,96}. Si trova spesso associato con antibiotici topici (clindamicina o eritromicina) oppure con l'adapalene. Le forme farmaceutiche disponibili in commercio in Italia sono gel (al 2,5%, 3%, 5% e 10% BPO), creme (al 4% e 5%), lozioni al 5% e soluzioni al 4%⁹⁵. L'effetto è dose-dipendente ma all'aumentare della concentrazione cresce la possibilità di irritazione locale^{67,96}.

Il BPO, una volta raggiunto il derma, viene trasformato in ossigeno e acido benzoico, che è assorbito a livello sistemico per poi essere rapidamente escreto per via renale. L'azione battericida sul *C. acnes* all'interno dei follicoli è svolta mediante processi ossidativi sulle proteine batteriche e produzione di radicali liberi, ma al contrario degli antibiotici ad uso topico, il BPO non genera fenomeni di resistenza^{13,96}. Inibendo il rilascio delle specie reattive dell'ossigeno da parte dei leucociti neutrofili, induce una risposta antinfiammatoria locale, anche se allo stesso tempo determina notevole citotossicità sui neutrofili stessi^{13,95,96}. La potente azione ossidativa del BPO a livello dello strato corneo riduce la quantità di antiossidanti, come la vitamina E, che pertanto non riescono a contrastare la perossidazione lipidica e l'ossidazione delle proteine, fenomeni che inducono disidratazione cutanea e desquamazione. In una recente pubblicazione, infatti, è stato dimostrato un possibile effetto cheratolitico del BPO dipendente dalla dose somministrata, comunque blando rispetto ai retinoidi topici¹³.

La tipica reazione avversa, anche in questo caso, è l'irritazione cutanea (eritema, desquamazione, rossore, bruciore) con severità dose-dipendente che compare soprattutto con i gel a base alcolica^{67,95,96}. Il BPO, inoltre, è un potente agente sbiancante e la decolorazione degli indumenti e dei peli è un fenomeno riscontrato comunemente. Molto più raramente (in un caso su 500) induce dermatite allergica da contatto e può diventare fototossico per esposizione ai raggi UVB. Può essere somministrato anche in gravidanza e durante l'allattamento sempre sotto controllo medico¹³.

6.1.2 Retinoidi topici

I retinoidi topici rappresentano i farmaci di prima scelta e possono essere somministrati da soli oppure in associazione con altri principi attivi.

I retinoidi sono derivati della vitamina A. L'acido retinoico è un metabolita della vitamina A ed è considerato un potente modulatore della proliferazione e della differenziazione cellulare. Questo ruolo è mediato dall'interazione dell'acido retinoico con specifici recettori nucleari, chiamati RAR (*retinoic acid receptor*) e RXR (*retinoid X receptor*); questi appartengono alla superfamiglia dei recettori steroidei-tiroidei e sono fattori di trascrizione attivati da ligando. RAR e RXR possiedono tre isoforme ciascuno (α , β e γ) la cui espressione è tessuto-specifica⁹⁷. I retinoidi, una volta all'interno delle cellule epidermiche, formano un complesso con le proteine leganti il retinolo cellulare, di tipo I o II (CRBP I o II, *cellular retinoic binding proteins*) o con quelle leganti l'acido retinoico (CRABP I o II, *cellular retinoic acid proteins*)⁹⁸. Il compito di queste proteine è di trasportare i retinoidi al nucleo così che possano agire da fattori di trascrizione; in più, provvedono a rendere idrosolubili i

retinoidi e a mantenere sotto controllo i livelli intracellulari di retinoidi in forma libera per evitare danni alla membrana cellulare e conseguente tossicità⁹⁹.

A livello epidermico sono maggiormente espressi i recettori RXR, mentre RAR γ è l'isoforma della famiglia RAR dominante. In assenza del ligando, questi recettori nucleari si trovano sotto forma di omodimeri (RAR/RAR, RXR/RXR) oppure di eterodimeri (RAR/RXR) associati a corepressori, vale a dire proteine che inibiscono l'espressione dei geni^{96,100} (Figura 16).

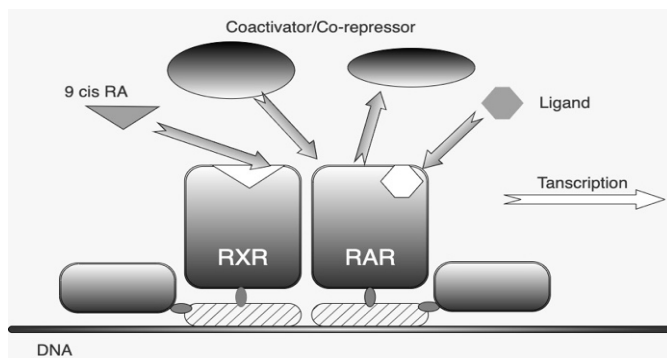


Figura 16 Rappresentazione schematica delle interazioni tra RAR/RXR con i retinoidi, i corepressori e i coattivatori, gli elementi di risposta dei retinoidi e il DNA.¹⁰⁰

Al legame con il retinoide segue un cambiamento conformazionale che porta alla dissociazione del complesso recettore-corepressore e al reclutamento di coattivatori, proteine che promuovono l'espressione di geni specifici. Più precisamente, il nuovo complesso recettore-coattivatore si lega agli elementi di risposta dei retinoidi situati su specifiche sequenze di DNA portando all'induzione dell'espressione di questi geni con conseguenti modificazioni della proliferazione e differenziazione delle cellule^{96,100}.

I retinoidi esplicano la loro azione antiproliferativa e antinfiammatoria bloccando indirettamente, senza gli elementi di risposta dei retinoidi, l'attività di altri fattori di trascrizione, quali la proteina attivatrice-1 (AP-1, *activator protein-1*) e il fattore nucleare per l'interleuchina-6 (NF-IL6, *nuclear factor for IL6*) che si trovano su sequenze geniche diverse dalle precedenti⁹⁶.

La risposta che segue all'azione dei retinoidi a livello cutaneo è di tipo cheratolitico: promuovono la proliferazione e la differenziazione dei cheratinociti nello strato basale e spinoso in modo dose-dipendente e si oppongono all'alterata desquamazione del follicolo pilosebaceo¹⁰⁰. È stato osservato, infatti, che i retinoidi sono in grado di aumentare il turnover cellulare e ridurre le dimensioni e l'adesione dei corneociti, in parte, attraverso l'inibizione della sintesi dei tonofilamenti e, in parte, favorendo il distacco dei desmosomi. Nell'insieme questo determina l'assottigliamento dello strato corneo, diminuzione dell'ostruzione follicolare, soppressione della neo-formazione di microcomedoni e l'espulsione dei comedoni maturi^{67,100}.

I retinoidi topici svolgono anche un'azione antibatterica nei confronti di *P. acnes*, sia indiretta che diretta. La via indiretta deriva dall'azione cheratolitica di queste molecole che ricrea, all'interno del follicolo, un ambiente aerobico e quindi inospitale per il *P. acnes*, impedendone la proliferazione. Il meccanismo diretto, invece, è stato osservato solo per la retinaldeide¹⁰⁰.

Per ottimizzare l'assorbimento, che avviene per via transepidermica o transfollicolare, è utile che il diametro delle particelle sia compreso tra i 3 e i 10 μm . Oltre i 10 μm le particelle rimangono intrappolate sulla superficie cutanea, mentre quelle più piccole di 3 μm si disperdono sopra lo strato corneo riducendone l'efficacia⁶⁷.

Il principale problema di questi medicinali è l'irritazione cutanea locale, che in genere si manifesta dopo qualche settimana dall'inizio del trattamento, e si risolve spontaneamente non appena la pelle comincia ad adattarsi. Possono insorgere xerosi, bruciore, eritema, dolore e screpolature, di diversa

entità e durata, dipendenti da una serie di fattori, come il tipo di pelle del paziente, la frequenza delle applicazioni, l'esposizione al sole, climi estremi, la tipologia di retinoide, la sua concentrazione e il veicolo in cui è disperso (gel e soluzioni generano più facilmente irritazione). Una soluzione a questo inconveniente potrebbe essere quella di attuare la cosiddetta *short contact therapy*, un metodo che prevede l'applicazione del prodotto sulla cute per tempi molto brevi, dopodiché si risciacqua. Di solito si inizia applicando il prodotto per due minuti al giorno per poi aumentare di un minuto ogni tre giorni. Questa tecnica ha consentito la somministrazione anche a pazienti che altrimenti non avrebbero potuto usufruirne a causa della ridotta tollerabilità⁶⁷.

L'embriotossicità e la teratogenicità dei retinoidi assunti per via orale (isotretinoina) sono state ampiamente studiate e documentate. Purtroppo, anche la somministrazione topica di questi farmaci non esclude il feto dal rischio di tossicità durante il primo trimestre di gravidanza. Da tenere presente, comunque, che in uno studio retrospettivo è stato osservato che le anomalie congenite si sono presentate nell'1,9% dei casi quando le donne avevano assunto tretinoina per via topica nel primo trimestre di gestazione e nel 2,6% quando non erano venute a contatto. Le malformazioni più comuni riguardano il sistema nervoso centrale, microtia/anotia (relative all'orecchio), anomalie cardiache e difetti timici¹³. In ogni caso, la somministrazione topica durante i primi tre mesi di gravidanza è rigorosamente sconsigliata a causa dei pochi dati a disposizione e in alcuni Paesi è obbligatorio adottare metodi contraccettivi sicuri durante il periodo del trattamento⁹⁶.

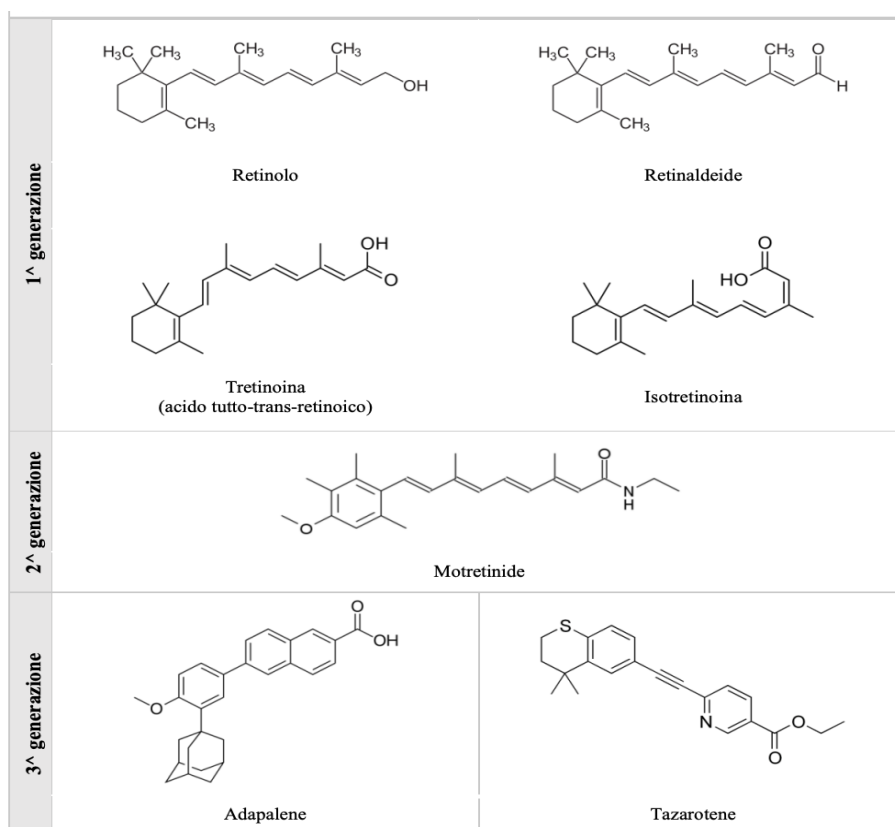


Figura 17 Strutture chimiche di alcuni retinoidi topici.¹⁰⁰

La tretinoina (acido tutto-*trans*-retinoico) è il retinoide più utilizzato nella terapia dell'acne da oltre cinquant'anni per la sua potente efficacia. Questa molecola possiede una rilevante azione antinfiammatoria e un'ottima affinità di legame per tutte le isoforme di RAR e RXR, oltre che per le CRABP di tipo II, il che la rende adeguata anche in monoterapia per le forme lievi e moderate sia di acne comedonica che infiammatoria^{13,101}. Dagli studi è emerso che, dopo un periodo di trattamento

di 12 settimane, è in grado di portare a una riduzione compresa tra il 22 e l'83% delle lesioni acneiche totali: quelle non infiammatorie diminuiscono con una percentuale che va dal 32 all'81%, quelle infiammatorie dal 17 al 71%¹⁰⁰.

La tretinoina è disponibile sotto forma di varie formulazioni e concentrazioni (Tabella 10)^{100,102}:

Tabella 10 Formulazioni e concentrazioni della tretinoina in commercio in Italia.

Forma farmaceutica	Concentrazioni			
Gel	0,01%	0,025%		
Crema	0,025%	0,05%	0,1%	0,4%
Lozione	0,1%			
Soluzione	0,025%	0,05%	0,1%	0,2%
Unguento	0,05%			
Gel a microsfere	0,04%	0,1%		
Crema con polimeri	0,025%			
Compresse (terapia sistemica)	0,05%			

Una volta penetrata negli strati cutanei viene in parte isomerizzata ad alitretinoina ed isotretinoina e in parte metabolizzata nei suoi derivati, che, in ordine decrescente di potenza, sono: acido 3,4-dideidro-retinoico, acido 4-oxo-retinoico, acido 4-idrossi-retinoico e acido 5,6-epossi-retinoico. Gli enzimi responsabili del metabolismo della tretinoina sono l'acido retinoico 4-idrossilasi del citocromo P450 (ovvero il CYP26) e il CYP2S1, scoperto più recentemente e molto più espresso del primo a livello cutaneo¹⁰². Di recente introduzione sono le forme farmaceutiche costituite da tretinoina incorporata in microsfere di copolimeri (Figura 18) o nel *polyolprepolymer-2* (PP-2), in gel o crema, che rilasciano in modo graduale il composto minimizzando così i fenomeni irritativi delle formulazioni standard. Il PP-2, infatti, ha la capacità di trattenere le molecole del principio attivo negli strati cutanei più esterni e sulla superficie¹⁰². Il gel di tretinoina 0,025% e PP-2 ha mostrato un'efficacia paragonabile ai classici gel con stessa

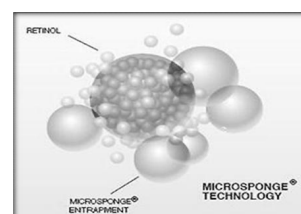
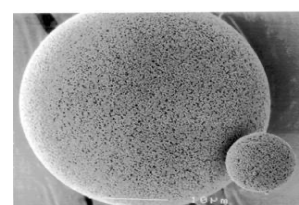


Figura 18 Microsfere di copolimero utilizzate per la veicolazione della tretinoina.¹⁶²

concentrazione in principio attivo, ma una minor comparsa di fenomeni locali desquamativi¹⁰⁰. Il gel contenente microsfere, invece, si basa sul cosiddetto sistema Microsponge[®] (microspugne), caratterizzato da sfere polimeriche con un diametro di 10-25 µm e impregnate di principio attivo in concentrazioni relativamente elevate (0,1% o 0,4% di tretinoina) che, una volta a contatto con la pelle, è rilasciato nei follicoli in risposta a diversi fattori quali temperatura, pH, sfregamento, ecc. Ugualmente la comparsa di fenomeni irritativi locali e l'assorbimento sistemico sono stati ridotti rispetto alle formulazioni standard, inoltre, la massima azione comedolitica è stata ottenuta con concentrazioni di tretinoina da 5 a 10 volte minori^{67,96}. La tretinoina è una molecola piuttosto fotolabile, pertanto è preferibile applicarla quando non ci si espone ai raggi solari per evitare che si degradi. Il gel con microsfere ha dimostrato anche maggior stabilità nei confronti dei raggi UV e della degradazione ossidativa¹⁰⁰. Le concentrazioni plasmatiche e fecali rilevate dopo la somministrazione topica non risultano variare i livelli di tretinoina endogena più dei fattori nutrizionali e diurni, indicando un assorbimento sistemico minimo e un basso rischio di embriotossicità, che però, per la mancanza di dati sperimentali, non può essere totalmente escluso. È sconsigliato l'uso anche durante l'allattamento per evitare l'esposizione nel lattante¹⁰⁰. Il trattamento con tretinoina può essere

associato ad altre terapie, topiche oppure orali. Le associazioni più comuni sono riportate nella Tabella 11¹⁰⁰

Tabella 11 Esempi di associazioni farmacologiche con tretinoina¹³

Tretinoina	+	Eritromicina topica
Tretinoina	+	Clindamicina topica
Tretinoina	alternata a	BPO
Tretinoina in microsfe	+	Clindamicina e BPO
Tretinoina	+	Tetraciline topiche

BPO: benzoil perossido.

L'isotretinoina è l'isomero 13-*cis* della tretinoina ed è indicata per le forme lievi e moderate di acne, sia infiammatoria che non (Figura 17). Rispetto alla tretinoina, il legame ai recettori RAR genera una risposta minore, inoltre l'isotretinoina non si lega né agli RXR né alle CRABP¹⁰². In commercio si possono trovare formulazioni in gel allo 0,05% oppure creme allo 0,1%¹⁰⁰, aventi comunque un'efficacia molto simile ai medicinali topici con tretinoina: dopo 12 settimane di trattamento i comedoni si riducono dal 46% al 78%, mentre le lesioni acneiche infiammatorie dal 24% al 55%⁹⁶. L'irritazione cutanea locale è di entità minima ed è dovuta all'isomerizzazione che subisce nel tempo l'isotretinoina a tretinoina⁹⁶. L'assorbimento sistemico per via transdermica è piuttosto basso. In ogni caso, visto il potente effetto teratogeno dell'isotretinoina assunta per via orale, anche la somministrazione topica in gravidanza (specialmente nel primo trimestre) è sconsigliata, così come durante l'allattamento; nelle donne in età fertile è bene utilizzarla con attenzione servendosi di opportune precauzioni contraccettive¹⁰⁰.

Tra i retinoidi topici sintetici più comuni si possono citare l'adapalene e il tazarotene, entrambi composti di terza generazione. L'adapalene è un retinoide sintetico, ottenuto dall'acido naftoico e capace di legarsi in modo selettivo alle isoforme β e γ dei recettori nucleari RAR, specialmente nella zona terminale di differenziazione dell'epidermide, ma non ha affinità per le CRABP di tipo I e II a causa dell'ingombro sterico^{67,102}. In commercio esiste sotto forma di crema 0,1%, soluzione 0,1% oppure gel (0,1% o 0,3%)¹⁰⁰. L'assorbimento sistemico è minimo, tanto che dopo un trattamento di 12 settimane con gel allo 0,1%, l'adapalene non è rilevabile nel plasma dei pazienti¹⁰². L'elevato punto di fusione di questa molecola e la sua bassa solubilità, gli consentono di diffondere poco negli strati cutanei e di rimanere in concentrazioni utili nel sito di azione senza provocare fenomeni irritativi di grossa entità⁶⁷. Inoltre, l'adapalene, al contrario della tretinoina, è fotostabile; è quindi più resistente all'esposizione solare e può essere impiegato durante il giorno. I preparati a base di adapalene sono meglio tollerati rispetto a quelli con tretinoina¹⁰², ma nonostante questo sono anch'essi sconsigliati durante la gestazione perché non ci sono sufficienti prove per poter escludere il rischio di embriotossicità. L'astensione è consigliata anche durante l'allattamento¹⁰⁰. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, è emerso che oltre a un'ottima attività cheratolitica, possiede anche proprietà antinfiammatorie, talvolta più potenti della tretinoina. L'attività antinfiammatoria è il risultato di una serie di effetti conseguenti all'azione dell'adapalene sulle cellule, tra cui la *downregulation* dei TLR2, un ridotto rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL8, IL6, IL1 e TNF α), la riduzione del metabolismo ossidativo dell'acido arachidonico mediante inibizione degli enzimi 5 e 15-lipossigenasi e la soppressione della chemiotassi dei granulociti^{67,96}. Le combinazioni più comuni sono riportate in Tabella 12.

Tabella 12 Tipiche combinazioni terapeutiche con adapalene¹³

Adapalene 0,1%	+	Clindamicina topica
Adapalene 0,1%	+	BPO 2,5%
Adapalene 0,1% gel	+	Clindamicina topica e BPO
Adapalene 0,1%	+	Limeciclina orale 300 mg/die
Adapalene 0,1%	+	Doxiciclina orale 100 mg/die

BPO: benzoin perossido.

La struttura chimica dell'adapalene (Figura 17) lo rende l'unico retinoide a poter essere associato al benzoin perossido anche nella stessa formulazione (di solito un gel costituito da adapalene 0,1% e BPO 2,5%) senza subire degradazione ossidativa. È anche molto più fotostabile della tretinoina¹⁰⁰.

Il tazarotene è un retinoide acetilenico di più recente introduzione (Figura 17). Le forme farmaceutiche disponibili in commercio sono creme o gel con concentrazioni di principio attivo pari a 0,05% o 0,1%¹⁰². Il tazarotene è un profarmaco e solo dopo l'applicazione nella zona da trattare subisce rapidamente idrolisi da parte delle esterasi per essere trasformato nella forma biologicamente attiva, l'acido tazarotenico. A seguito di ulteriore metabolismo viene eliminato per via renale e fecale, ma l'emivita può raggiungere le 18 ore¹⁰². L'assorbimento sistemico è molto basso poiché la maggior parte rimane accumulata al di sopra del derma⁶⁷.

L'utilizzo del metodo di valutazione dell'efficacia proposto da Bikowski¹⁰³, ha evidenziato che la riduzione percentuale media assoluta ottenuta con la crema di tazarotene è stata del 43% per tutte le lesioni con una differenza media rispetto al placebo del 20%. Studi comparativi hanno mostrato un'efficacia superiore per il gel di tazarotene allo 0,1% rispetto allo 0,025% di tretinoina gel¹⁰⁴ e al microsponge gel di tretinoina allo 0,1¹⁰⁵ nel ridurre le lesioni non infiammatorie e la gravità generale della malattia. Rispetto al gel di adapalene allo 0,1%, il trattamento con tazarotene è stato associato a un'incidenza significativamente maggiore di successo del trattamento ($\geq 50\%$ miglioramento globale) e a riduzioni significativamente maggiori della gravità generale della malattia, della conta delle lesioni non infiammatorie e della conta delle lesioni infiammatorie in uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che ha coinvolto 145 pazienti. L'uso di gel di tazarotene allo 0,1% a giorni alterni per ridurre l'irritazione è stato efficace quanto l'adapalene allo 0,1% applicato quotidianamente¹⁰⁶. L'irritazione è molto più forte e diffusa che con gli altri retinoidi, soprattutto per la formulazione in gel, ma l'applicazione con la tecnica dello *short-contact* ha dimostrato ridurre il potenziale irritativo¹⁰⁰. Anche per il tazarotene non si può escludere una tossicità in gravidanza o durante l'allattamento al seno e dev'essere somministrato con cautela anche nelle donne in età fertile, anche se non sono mai stati segnalati casi di anomalie o malformazioni conseguenti a trattamenti topici nella madre^{100,102}.

Un altro retinoide topico presente in commercio è la retinaldeide, sintetizzata anche fisiologicamente dai cheratinociti come intermedio del metabolismo della vitamina A. Possiede potenti effetti comedolitici e antibatterici, sia sul *C. acnes* che su altri batteri Gram-negativi. I medicinali a base di retinaldeide si dimostrano utili anche nel ridurre l'iperpigmentazione post-infiammatoria e nel prevenire o trattare le cicatrici formatesi a seguito della risoluzione delle lesioni acneiche¹⁰⁰.

Nel 2019 è stato sviluppato un retinoide di quarta generazione per il trattamento dell'acne del viso e del tronco, il trifarotene, approvato per pazienti di età superiore ai nove anni. L'esatto meccanismo d'azione del trifarotene nell'acne è sconosciuto. Il trifarotene è un agonista RAR γ selettivo, con una selettività più di 20 volte superiore a RAR γ rispetto a RAR α e RAR β ^{97,107}. La stimolazione di questi recettori si traduce nella modulazione dei geni bersaglio associati alla differenziazione epidermica e alla proliferazione e alla mediazione dell'infiammazione. Studi *ex vivo* e *in vivo* mostrano una maggiore espressione in seguito alla somministrazione di trifarotene dei geni associati a questi processi. Inoltre, il trifarotene è coinvolto in nuove vie, come quelle coinvolte nella proteolisi, nell'adesione cellulare e nell'idratazione cutanea. *In vitro* si è evidenziato che il trifarotene è rapidamente metabolizzato dai microsomi epatici umani, ma rimane stabile nei cheratinociti mostrando attività anticomedogena, antipigmentante e antinfiammatoria. In vivo, il trifarotene ha mostrato un'attività comedolitica più potente del tazarotene e dell'adapalene¹⁰⁸.

Si raccomanda di applicare uno strato sottile di crema al trifarotene 0,005% (50 μ g/g) sulle zone interessate una volta al giorno, la sera, sulla pelle pulita e asciutta. Gli effetti dell'applicazione topica di trifarotene ottenuti durante le prime dodici settimane, continuano a migliorare fino alla 52^a settimana¹⁰⁹.

Gli eventi di irritazione cutanea locale, la maggior parte dei quali di gravità da lieve a moderata, riportati nei pazienti che hanno ricevuto trifarotene durante gli studi clinici sono stati transitori e coerenti con il noto profilo di tollerabilità dei trattamenti topici con retinoidi¹¹⁰.

In conclusione, i retinoidi topici rappresentano una terapia economica ed efficace contro l'acne, ad esclusione delle forme più severe. Risultati migliori e duraturi si ottengono creando delle terapie combinate tra un retinoide topico e un antibiotico (topico o orale) o il BPO. In monoterapia dimostrano ottimi risultati come trattamento di mantenimento, anche per la loro capacità di riparazione da eventuali processi di iperpigmentazione o cicatrizzazione^{67,102}.

Nel momento in cui si decide di prescrivere al paziente un trattamento a base di retinoidi topici, è buona norma spiegare le modalità di utilizzo per evitare l'insorgenza di irritazioni eccessive e, soprattutto, far interrompere qualsiasi altro trattamento "auto-prescritto", in particolare peeling fortemente abrasivi (a meno che non siano stati consigliati dal medico curante). L'impiego di prodotti cosmetici per alleviare i fenomeni irritativi è consigliato, a patto che non contengano tra gli ingredienti sostanze comedogeniche e/o acnegeniche. Inoltre, nel caso di un'esposizione al sole o a lampade solari, è raccomandata l'applicazione di prodotti solari con protezione medio-alta. Per quanto riguarda la durata della terapia, questa varia da caso a caso, ma l'efficacia terapeutica si evidenzia dopo minimo 8-12 settimane nella monoterapia e dopo 1-2 settimane nella terapia combinata¹⁰⁰.

6.1.3 Rimedi fitoterapici

Tra i trattamenti topici per l'acne troviamo anche alcuni rimedi fitoterapici. Ad oggi disponiamo di poche evidenze cliniche relative all'efficacia di questi prodotti e alla loro sicurezza, che sono perlopiù basati sull'utilizzo tradizionale dei composti. Inoltre, non sono del tutto chiari i meccanismi con i quali agirebbero i principi attivi considerando che si tratta di sistemi complessi con numerose sostanze. È stato osservato che molte di queste piante officinali contengono composti fenolici aventi azioni antimicrobiche, ma non è ancora chiaro quanto tali molecole incidano realmente sull'effetto

finale. I prodotti fitoterapici si possono impiegare in monoterapia oppure in associazione con medicinali di sintesi.¹¹¹

È stato dimostrato che gli estratti di *Echinacea purpurea* L. inibiscono l'attività proliferativa di *C. acnes* e riducono l'infiammazione batterica^{112,113}, causata dal rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte di *C. acnes*¹¹¹.

La *Melaleuca alternifolia*, anche chiamata *tea-tree*, è un albero appartenente alla famiglia delle *Mirtaceae*, nativo dell'Australia. La droga è costituita dalle foglie di melaleuca da cui si estrae l'olio mediante distillazione in corrente di vapore. La composizione di quest'ultimo conta oltre 100 sostanze; è costituito per il 40% da terpinen-4-olo, un alcol monoterpenco che è considerato una delle principali sostanze attive, assieme all'alfa-terpineolo e all'alfa-pinene^{114,115}. Il suo impiego nell'acne deriva dalle azioni antibatteriche ad ampio spettro ed antinfiammatorie esercitate dalla componente terpenica^{111,115}. L'applicazione topica può indurre, ad elevate dosi, diversi effetti avversi, come irritazione, allergie da contatto, reazioni sistemiche da ipersensibilizzazione, ma con bassa frequenza. Buona parte della dose applicata sulla cute, infatti, viene persa per evaporazione e ciò che rimane non penetra oltre il derma^{102,116}.

La *Garcinia mangostana* o mangostana appartiene alla famiglia delle *Guttiferae* ed è originaria del sud-est asiatico. Il suo frutto contiene un alto contenuto di xantoni, come l' α -mangostina, che costituisce il maggiore componente, ed altre sostanze attive, come i tannini, flavonoidi e composti polifenolici¹¹⁷. In particolare, l' α -mangostina estratta dalla pianta esercita un'azione antibatterica contro *C. acnes*¹¹². La mangostina ha anche dimostrato proprietà antiradicaliche in esperimenti *in vitro* di recente svolti nel dipartimento di Scienze del Farmaco (Università di Padova)¹¹⁸.

Infine, è stato dimostrato da studi sperimentali che l'applicazione topica dell'estratto di tè verde, prodotto dalle foglie di *Camelia sinensis* L., grazie alla presenza di catechine, porta a una riduzione dell'acne grazie alle intrinseche proprietà antinfiammatorie e antimicrobiche¹¹⁹. Jung et al. hanno evidenziato che il polifenone-60, una catechina del tè verde, era in grado di sopprimere la secrezione di IL-8 e l'espressione di TLR-2 indotta da *C. acnes* attraverso la downregulation delle vie extracellulari ERK1/2 e AP-1 nelle cellule monocitiche umane¹¹⁹. È stato dimostrato che l'epigallocatechina gallato (EGCG) attenua lo stress ossidativo e le risposte infiammatorie inibendo la via di segnalazione NF-KB, inducendo una diminuzione di ROS e TNF- α e un aumento dei livelli di SOD e GSH¹²⁰. In uno studio sperimentale è stato valutato l'utilizzo di un estratto di *Camelia sinensis* al 2% su un gruppo di pazienti con acne da lieve a moderata. L'effetto del trattamento è stato positivo. Gli estratti di *Camelia sinensis* contengono tannini e flavonoidi che possono aiutare a prevenire la comparsa dell'acne inibendo la crescita di microrganismi patogeni e a ridurre il processo infiammatorio¹²¹. In un altro studio è stata confrontata l'efficacia di un idrogel antiacne formulato con una combinazione di estratto di foglie di *Aloe barbadensis*, estratto di *Garcinia mangostana* ed estratto di foglie di *Camelia sinensis* in rapporto 50:25:1, rispettivamente, con una formulazione presente in commercio di gel di clindamicina 1% per quanto riguarda l'attività antiacne e antimacchie. Entrambe le formulazioni hanno ridotto il numero delle lesioni. Tuttavia, una riduzione statisticamente significativa si è riscontrata solo con l'impiego del gel di clindamicina. Invece, il gel composto da estratti ha portato a una diminuzione significativa dell'eritema rispetto all'inizio del trattamento. Tale effetto potrebbe dipendere dall'azione antiinfiammatoria dell'aloè e dalla riduzione

della pigmentazione¹²¹ mediata dall'attività antiossidante della *Garcinia mangostana* e della *Camelia sinensis*^{118,122,118,122}.

6.1.4 Altri trattamenti topici

L'acido salicilico viene utilizzato principalmente per la sua azione cheratolitica, derivante dalla riduzione della coesione tra i corneociti e il conseguente aumento del processo desquamativo¹³. Si trova disponibile come farmaco da banco (0,5% - 2%), sia come prodotti leave-on che wash-off, sotto forma di creme, gel, soluzioni, lozioni o schiume cutanee⁹¹. L'effetto desquamativo è sfruttato sia per aumentare la penetrazione cutanea di altre sostanze, sia come terapia di mantenimento per l'acne¹²³. Inoltre, l'acido salicilico ha mostrato azioni antinfiammatorie e batteriostatiche anche a basse concentrazioni, dovute all'inibizione della produzione dell'acido pantotenico (vitamina B5), una sostanza fondamentale per i microrganismi¹²³. L'effetto collaterale derivante da questo trattamento è per lo più irritazione cutanea dovuta a un'eccessiva desquamazione¹²⁴. L'assorbimento transdermico è direttamente proporzionale al grado di idratazione della pelle; infatti, nei neonati e nei bambini è molto elevato. In questi soggetti e nelle persone che soffrono di insufficienza renale può determinare effetti sistemici tossici quando le concentrazioni plasmatiche raggiungono i 300 mg/L e può essere letale a 400 mg/L. I tipici sintomi dell'intossicazione includono nausea, vomito, perdita dell'udito, tinnito, epistassi e secchezza mucosale¹²³. Il potenziale teratogeno non può essere escluso e non ci sono dati per quanto riguarda le conseguenze durante l'allattamento¹³.

Lo zolfo mostra lievi proprietà antibatteriche e cheratolitiche ed è spesso combinato con sulfacetamide di sodio per mascherarne l'odore⁹¹. Nei prodotti OTC si ritrova assieme ad altri agenti topici come perossido di benzoile, resorcinolo o acido salicilico¹¹⁵.

Il dapsona topico è un sulfone con proprietà antimicrobiche e antinfiammatorie. Vari studi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia nel trattamento dell'acne, anche in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o allergia alla solfonamide. Le reazioni al sito di applicazione più comuni includono eritema e secchezza, nonché una colorazione arancione temporanea della pelle che si verifica quando si usano contemporaneamente perossido di benzoile e dapsona topico⁹¹.

L'acido azelaico è un acido dicarbossilico con lievi effetti cheratolitici e antimicrobici che riduce l'iperpigmentazione postinfiammatoria. Sono state sviluppate anche creme antiandrogeniche per uso topico, come il clascoterone 1%, per il trattamento dell'acne. Il clascoterone è un nuovo inibitore topico del recettore degli androgeni che sembra sicuro ed efficace nel trattamento dell'acne sia non infiammatoria che infiammatoria. Molti prodotti topici combinati a dose fissa di retinoidi, antibiotici e perossido di benzoile sono stati approvati dalla FDA per il trattamento dell'acne. Questi prodotti semplificano i regimi di trattamento, promuovendo così l'aderenza e migliorando potenzialmente i risultati del trattamento. Uno studio ha mostrato un tasso di adesione dell'88% con un trattamento topico combinato rispetto al 61% quando i componenti sono stati applicati separatamente⁹¹.

6.2 Trattamenti sistemici

La terapia sistemica diventa necessaria nelle forme di acne infiammatorie da moderate a severe, spesso associate alla comparsa di cicatrici. Solitamente in tali casi si ricorre agli antibiotici orali, all'isotretinoina orale oppure alla terapia ormonale, il cui uso è limitato al sesso femminile. Nell'acne

fulminante o nell'iperandrogenismo surrenalico si può ricorrere all'uso di basse dosi di corticosteroidi, come desametasone, prednisone o prednisolone.

Nel corso degli ultimi anni hanno avuto luogo importanti sviluppi nel campo dei trattamenti sistemici, sia nelle modalità di somministrazione che nell'introduzione di nuove terapie¹²⁵.

6.2.1 Antibiotici orali

Tetraciline, macrolidi, trimetoprim da solo o in associazione con sulfametossazolo, penicilline e cefalosporine sono antibiotici impiegati efficacemente nel trattamento dell'acne infiammatoria. Gli antibiotici orali sono in genere utilizzati per l'acne papulo-pustolosa o nodulare da moderata a grave, e possono essere utilizzati in combinazione con agenti non-antibiotici per uso topico, come retinoidi topici o perossido di benzoile, in modo da prevenirne la resistenza e incrementarne l'efficacia¹²⁶.

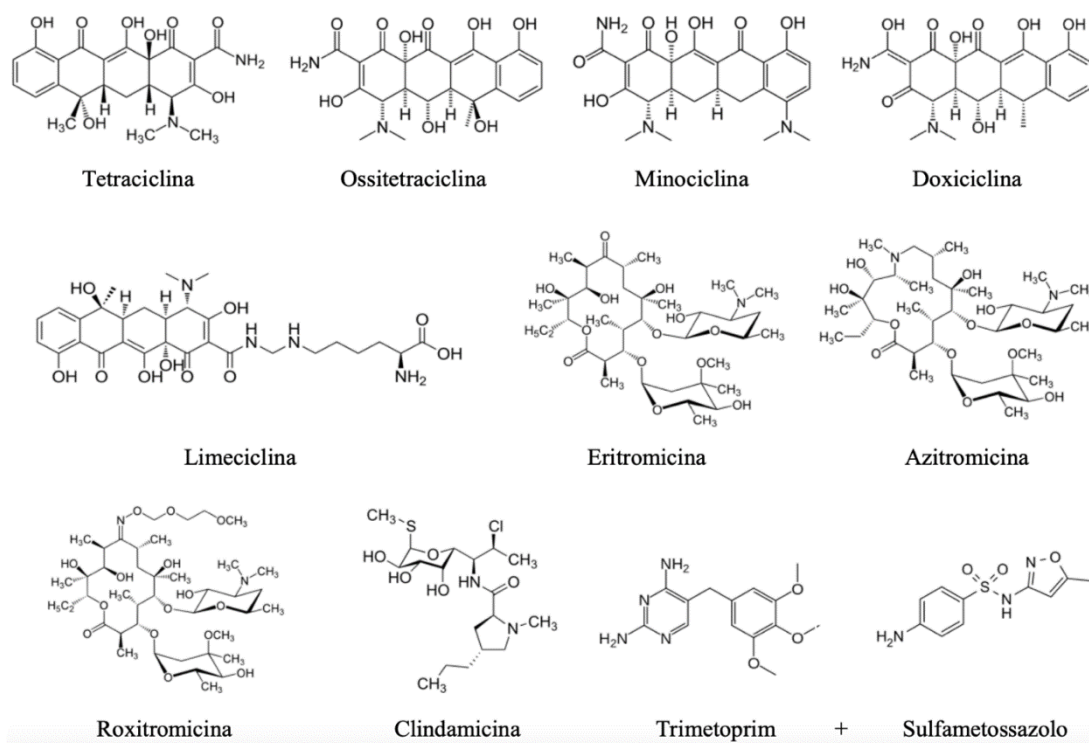


Figura 19 Strutture chimiche di alcuni degli antibiotici orali più utilizzati per l'acne.¹³

L'American Academy of Dermatology (AAD), basandosi sulla letteratura, raccomanda l'utilizzo di doxiciclina e minociclina (Minocin) come terapia di prima linea¹²⁷. Le tetraciline sono in grado di ridurre il *C. acnes* e hanno effetti antinfiammatori. Nel 2019 la FDA ha approvato un nuovo derivato della tetraciclina, la sareciclina (Seysara[®]), un antibiotico orale a spettro ristretto per il trattamento dell'acne non nodulare, da moderata a grave, nei bambini dai nove anni in su. La sareciclina ha dimostrato di ridurre significativamente la conta delle lesioni da acne infiammatoria rispetto al placebo in due ampi studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco¹²⁷.

Le tetraciline di seconda generazione, doxiciclina e minociclina, e sareciclina hanno un'emivita più lunga che consente la somministrazione una volta al giorno; possono essere assunte con il cibo e godono di una adeguata penetrazione follicolare e minore comparsa di resistenza batterica. A differenza delle tetraciline ad ampio spettro, la sareciclina ha uno spettro più ristretto con attività antibatterica contro *C. acnes*, ha una potenza ridotta da 16 a 32 volte contro i batteri Gram-negativi

enterici provocando minori effetti negativi sul microbioma intestinale. Gli effetti avversi comuni delle tetracicline di seconda generazione includono sintomi gastrointestinali come nausea e vomito. Sono segnalati effetti avversi di fotosensibilità (soprattutto con la doxiciclina) ed esofagite da pillola; è appropriato consigliare l'applicazione della protezione solare e il mantenimento della posizione eretta per almeno 1 ora dopo l'ingestione. La minociclina è anche associata a effetti avversi come orticaria (osservati in circa l'1-2% dei pazienti negli studi sull'acne), effetti collaterali vestibolari, reazioni simili alla malattia da siero, iperpigmentazione (più comunemente colorazione blu-grigiastra), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici ed epatite autoimmune. I tassi di effetti avversi come fotosensibilità, effetti vestibolari ed eventi gastrointestinali sono stati riportati in misura minore nei pazienti trattati con sareciclina⁹¹.

L'eritromicina è un'alternativa nei pazienti che hanno come controindicazione l'uso delle tetracicline. Tuttavia, le linee guida raccomandano un uso limitato dei macrolidi ai soli pazienti per cui le tetracicline sono controindicate (bambini con età inferiore agli otto anni e donne incinta), per evitare lo sviluppo di resistenza batterica.

Nelle linee guida per la terapia dell'acne, trimetoprim associato a sulfametossazolo (Bactrim, Septra DS) e trimetoprim sono antibiotici alternativi, considerati di seconda linea, per uso a breve termine; sono riservati a pazienti risultati non responsivi o intolleranti alle tetracicline o ai macrolidi; tuttavia, la terapia può causare gravi reazioni avverse (anemia aplastica, necrosi epatica e necrolisi epidermica tossica).

Penicilline e cefalosporine non sono raccomandate per il trattamento dell'acne, a causa della mancanza di sufficiente letteratura a loro sostegno. Sono comunque indicate in circostanze speciali, come nei pazienti allergici a molteplici classi di farmaci o nelle donne incinta¹²⁷.

Date le preoccupazioni per l'aumento della resistenza agli antibiotici, le linee guida di pratica clinica pubblicate dall'*American Academy of Dermatology* e dall'*American Academy of Pediatrics* raccomandano di evitare l'uso per più di 3-4 mesi e la monoterapia non è raccomandata. Nonostante le iniziative di gestione degli antibiotici per le condizioni dermatologiche, un'analisi retrospettiva del 2004-2013 ha rilevato che la durata media della terapia antibiotica rimane lunga; di circa 192 giorni se prescritta da dermatologi e di circa 213 giorni se prescritta da non dermatologi.

In uno studio clinico che ha arruolato 97 pazienti con acne da moderata a grave sottoposti a terapia combinata con un antibiotico orale, retinoidi topici e perossido di benzoile, la conta complessiva delle lesioni è diminuita di circa il 60% a 3 mesi⁹¹.

In generale, il miglioramento clinico ottenuto con gli antibiotici per via orale può essere mantenuto anche dopo la sospensione del trattamento mediante l'uso di retinoidi topici e associazioni di retinoide e benzoil perossido⁹¹.

Tabella 13 Antibiotici sistemici per il trattamento dell'acne di grado moderato e severo¹²⁷.

Farmaco	Dosaggio	Effetti collaterali
Doxiciclina (Vibramicina, Acticlate)	Bambini: 2 mg per kg per dose ogni 12 ore il primo giorno, poi 2 mg per kg una volta al giorno (la dose massima è 100 mg) Adulti: da 50 a 100 mg una o due volte al giorno	Nausea, diarrea, dispepsia, esofagite, cefalea, candidosi vaginale, fotosensibilità, decolorazione dei denti/ossa, pseudotumor cerebrali, epatotossicità, colite da <i>Clostridium difficile</i>
Eritromicina	Bambini e adulti: da 250 a 500 mg da due a quattro volte al giorno	Nausea, vomito, interazioni farmacologiche, aritmie
Minociclina (Minocina)	Bambini: 1 mg per kg una volta al giorno Adulti: 50 mg da una a tre volte al giorno	Nausea, vomito, diarrea, disfunzione vestibolare, fotosensibilità, iperpigmentazione, pseudotumor cerebrali, reazione simil-lupus, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, epatotossicità, sindrome di Stevens-Johnson
Sareciclina (Seysara)	Bambini e adulti Da 33 a 54 kg: 60 mg al giorno Da 55 a 84 kg: 100 mg al giorno Da 85 a 136 kg: 150 mg al giorno Trattare per 12 settimane, quindi rivalutare	Nausea, stordimento, vertigini, mal di testa, candidosi vaginale, fotosensibilità, decolorazione dei denti/ossa, pseudotumor cerebrali, epatotossicità, colite da <i>C. difficile</i>
Tetraciclina	Bambini: da 25 a 50 mg per kg al giorno in due o quattro dosi divise Adulti: da 250 a 500 mg una o due volte al giorno	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, fotosensibilità, decolorazione dei denti e delle unghie, pseudotumor cerebrali, epatotossicità, orticaria

6.2.2 Terapia ormonale

Gli ormoni correlati con la patogenesi dell'acne sono numerosi, ma quelli maggiormente coinvolti sono gli androgeni e l'IGF-1, con i meccanismi descritti precedentemente^{13,128,129}. Per contrastare l'azione degli androgeni si può ricorrere a diverse terapie ormonali, tra cui la somministrazione di estrogeni, antiandrogeni (o bloccanti del recettore degli androgeni), contraccettivi orali combinati, glucocorticoidi oppure agonisti dell'ormone rilasciante la gonadotropina (GnRH)¹³⁰. L'impiego di questi medicinali è limitato ai soggetti di sesso femminile, dall'età adolescenziale in poi, nel caso in cui i trattamenti convenzionali non si dimostrino efficaci oppure si sospettino anomalie dell'apparato endocrino⁶⁷. Per gli uomini si può optare comunque per una terapia ormale, costituita da basse dosi di glucocorticoidi, nel caso in cui sia stato diagnosticato iperandrogenismo surrenalico (provocato da iperplasia delle ghiandole surrenali)¹³⁰. Da tenere presente, comunque, che la terapia ormonale può essere efficace indipendentemente dai livelli elevati di androgeni circolanti e che spesso le ragazze o le donne affette possiedono sì quantità cospicue di androgeni nel siero, ma che tuttavia rientrano nell'intervallo dei valori di riferimento¹²⁴.

Si definiscono antiandrogeni le molecole capaci di inibire in modo diretto e competitivo il legame tra il recettore nucleare degli androgeni (AR) e il proprio ligando, il diidrotestosterone (DHT). Appartengono a questa classe spironolattone, ciproterone acetato e flutamide. Nell'uomo, così come nel feto maschio, una terapia di questo tipo potrebbe comportare femminilizzazione, pertanto sono medicinali sconsigliati durante la gravidanza¹³⁰.

Il ciproterone acetato è considerato il composto più efficace perché possiede un duplice meccanismo d'azione: oltre ad inibire l'AR e la 5 α -reduttasi, è l'unico antiandrogeno capace di bloccare l'ovulazione inibendo la produzione degli ormoni FSH (follicolo stimolante) e LH (ormone luteinizzante)^{131,132}. Alle dosi di 2 mg/die, combinate con 35 o 50 μ g di etinilestradiolo, può essere impiegato sia come contraccettivo orale che come medicinale antiacne. In alternativa, dosi comprese tra i 50 e i 100 mg al giorno di solo ciproterone possono essere somministrate dal quinto al quattordicesimo giorno del ciclo mestruale^{125,130,131}. La terapia con ciproterone (da solo o con etinilestradiolo) ha mostrato miglioramenti nel 70-90% delle donne acneiche trattate^{67,131}.

Flutamide è un potente antagonista non-steroidale dell'AR molto usato nella terapia del cancro alla prostata, ma consigliato anche per l'acne, irsutismo oppure nell'alopecia androgenetica^{37,131}. Alle dosi di 250 mg, assunte per due volte al giorno in combinazione con un anticoncezionale orale, ha mostrato ottimi risultati.

La flutamide ha esibito proprietà epatotossiche di proporzioni dipendenti dalla dose e dall'età. Dosaggi bassi, da 62,5 a 125 mg, sono risultati efficaci e sicuri. In ogni caso, è consigliabile tenere sotto controllo le funzionalità del fegato durante il trattamento¹³¹.

Un altro modo per ridurre l'azione degli androgeni può essere quello di inibire gli isoenzimi 5 α -reduttasi di tipo 1 e 2, che sono i catalizzatori della reazione di trasformazione del testosterone nel metabolita più attivo DHT. Mentre il tipo 2 della 5 α -reduttasi è presente principalmente a livello prostatico, il tipo 1 predomina a livello cutaneo, concentrandosi proprio nelle ghiandole pilosebacee, specialmente sul volto e sul cuoio capelluto. La localizzazione delle due isoforme spiega come mai i farmaci selettivi per il tipo 2 (come finasteride) non portino alcun giovamento nell'acne, al contrario di quelli che inibiscono il tipo 1 od entrambi (dutasteride). Questi farmaci, comunque, sono ancora in fase di studio^{125,130,131}.

Glucocorticoidi e contraccettivi orali agiscono a monte, bloccando la produzione di androgeni da parte della corticale dei surreni, i primi, a livello ovarico i secondi⁶⁷.

Basse dosi di glucocorticoidi vengono frequentemente somministrate a uomini e donne come terapia per l'iperplasia surrenalica congenita ad insorgenza tardiva, una patologia dovuta ad un deficit enzimatico (11 o 21-idrossilasi) che determina carenza di cortisolo circolante ed un accumulo dei suoi precursori biosintetici, i quali vengono deviati nella biosintesi degli androgeni, comportando iperandrogenismo^{67,131,133}.

In genere si somministrano basse dosi di desametasone (da 0,25 a 0,75 mg/die) oppure di prednisone (da 2,5 a 5 mg/die), preferibilmente prima di coricarsi. Il desametasone aumenta il rischio di insufficienza surrenalica, pertanto è consigliabile monitorare le funzionalità di queste ghiandole. Per farlo si inietta ormone adrenocorticotropo (ACTH) e se dopo mezz'ora i livelli di cortisolo sono elevati, allora non c'è insufficienza d'organo. Controllare i valori sierici di DHEA-S durante il trattamento, invece, è utile per valutarne l'efficacia^{67,131}.

I glucocorticoidi sistemici, a dosi più elevate e in combinazione con isotretinoina, possono essere impiegati anche nei casi molto severi o nell'acne fulminante¹²⁵.

Le lesioni nodulo-cistiche particolarmente infiammate possono essere trattate iniettandovi, con apposite siringhe, piccole quantità di corticosteroidi (triamcinolone 1,0-2,5 mg/ml di soluzione). Il miglioramento è evidente entro qualche giorno⁶⁰.

Gli estrogeni costituiscono i principali ormoni sessuali femminili, ma sono presenti in basse concentrazioni anche negli uomini. Attraverso meccanismi diretti e indiretti contrastano l'azione degli androgeni sulle unità pilosebacee, limitando così l'iperproduzione di sebo. Questi ormoni agiscono principalmente inibendo la sintesi di androgeni da parte delle ovaie, ma prima di intraprendere una terapia di questo tipo è necessario consultare il ginecologico, dal momento che l'uso di questi medicinali può comportare molteplici conseguenze tra cui aumento dell'appetito, mastodinia, riduzione della libido, ma anche effetti più gravi, seppur meno comuni, come trombosi, ipertensione o embolie polmonari¹²⁵.

Per ridurre il rischio di cancro all'endometrio, associato proprio all'uso di estrogeni, si sono formulate delle combinazioni di due principi attivi, che ormai caratterizzano la maggior parte dei contraccettivi orali: estrogeni (di solito etinilestradiolo) e progestinici, questi ultimi preferibilmente di terza generazione (gestodene, disponibile solo in Europa, norgestimato o desogestrel) o di quarta generazione (drospirenone) perché sono più selettivi per il recettore del progesterone che per l'AR, così da minimizzare l'intrinseca azione androgeno-mimetica tipica degli altri progestinici¹³¹.

Le moderne forme farmaceutiche contengono dosi inferiori di estrogeni (i 150 µg si sono ridotti a 35 o 20 µg), limitando la comparsa di effetti collaterali ma mantenendo comunque la capacità di ridurre la produzione del sebo, attuata attraverso un duplice meccanismo: oltre che a ridurre i livelli di androgeni sopprimendo l'ovulazione, a livello epatico incrementano la sintesi delle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHGB, dall'inglese *sex hormone-binding globulin*) così che il livello di testosterone libero circolante diminuisca e, di conseguenza, venga meno la stimolazione dei sebociti a produrre il rispettivo secreto^{67,125,133}. Le dosi di estrogeni necessarie per inibire l'attività delle ghiandole sebacee sono più elevate rispetto a quelle richieste per sopprimere l'ovulazione⁶⁷. Le terapie con anticoncezionali orali possono portare ad una riduzione dal 50 al 75% del numero delle lesioni acneiche di tipo infiammatorio⁶⁷.

Le associazioni di estrogeni e progestinici comunemente impiegate nel trattamento dell'acne sono di seguito riportate in Tabella 14.

Tabella 14 Terapia ormonale di uso orale impiegata nel trattamento dell'acne¹³.

Approvati dalla FDA per il trattamento dell'acne			
Nome Commerciale	Estrogeno	Progestinico	Note
Ortho Tri-Cyclen, Cilest	Etinilestradiolo 35 µg	Norgestimato 150, 215, 250 µg	In Italia non è in commercio.
Yaz, Daylette	Etinilestradiolo 20 µg	Drospirenone 3000 µg	Disponibile anche in Italia.
Estrostep, Loestrin	Etinilestradiolo 20, 30, 35 µg	Noretindrone (noretisterone) 1000 µg	
Altri contraccettivi orali il cui uso nell'acne è supportato da dati clinici rilevanti			
Diane-35, Diane, Dianette, Visofid	Etinilestradiolo 35 µg	Ciproterone acetato 2000 µg	Disponibile in Asia, Europa e Canada, non negli USA.
Miranova, Loette, Alesse	Etinilestradiolo 20 µg	Levonorgestrel 100 µg	Disponibile anche in Italia.
Yasmin, Lusine	Etinilestradiolo 30 µg	Drospirenone 3000 µg	Disponibile anche in Italia.

A seconda del quadro clinico, gli anticoncezionali orali possono essere utilizzati da soli oppure associati ad altri trattamenti, in genere antibiotici (topici oppure orali) o retinoidi topici⁶⁷.

Meno frequente è l'impiego degli agonisti dell'ormone rilasciante la gonadotropina (GnRH) in parte per l'elevato costo, in parte per gli effetti collaterali che determinano. Nafarelina, leuprolide e busarelina sono in grado di bloccare l'ovulazione interrompendo il continuo rilascio degli ormoni FSH (follicolo stimolante) e LH (luteinizzante) da parte dell'ipofisi. Sono disponibili in commercio sotto forma di spray nasali o di preparazioni iniettabili^{125,130,131}.

Un importante effetto secondario è la concomitante soppressione della produzione ovarica degli estrogeni (ipoestrogenismo) determinando un blocco delle funzionalità delle ovaie che porterà allo sviluppo di sintomi tipici della menopausa⁶⁷.

Lo spironolattone è un farmaco diuretico con attività antiandrogenica che, se somministrato a dosi crescenti, agisce bloccando i recettori androgeni¹³⁴. È utile nel trattamento delle donne per cui l'utilizzo di contraccettivi orali è controindicato, non tollerato o indesiderato, oppure insufficiente come monoterapia. Può essere utilizzato nei pazienti maschi, anche se, come visto in un recente studio condotto in Giappone, potrebbe avere effetti avversi di femminilizzazione, quali ginecomastia¹³⁵. Tra gli effetti avversi più comuni nell'assunzione di questo farmaco nei soggetti femminili troviamo: sanguinamento mestruale irregolare, minzione frequente, tensione mammaria, senso di fatica, cefalea, vertigini e ipercaliemia^{134,136}. Inoltre, prima di iniziare il trattamento con spironolattone, dev'essere esclusa la gravidanza, per evitare il rischio effettivo di un deficit nella virilizzazione del feto maschile¹³⁴.

Lo spironolattone è comunemente usato off-label come trattamento dell'acne e rappresenta un'importante opportunità per migliorare la gestione degli antibiotici¹³⁷. Dato il rischio crescente di resistenza agli antibiotici, le attuali linee guida raccomandano di limitarne l'uso per via orale a un massimo di 3-4 mesi ed evitare la monoterapia antibiotica sia topica che orale¹³⁸. Sebbene l'uso di antibiotici orali per l'acne sia diminuito, sono ancora il trattamento sistemico dominante prescritto per l'acne con molti cicli di durata superiore a sei mesi¹³⁷.

Un altro inibitore del recettore androgeno è il clascoterone, la cui differenza principale rispetto allo spironolattone consiste nella somministrazione topica del farmaco, che darà origine a minori effetti collaterali. Sebbene l'esatto meccanismo d'azione sia ancora sconosciuto, i dati *in vitro* indicano che il clascoterone compete con il diidrotestosterone (DHT) per il legame con i recettori per gli androgeni nei sebociti con una più elevata affinità di legame per i recettori rispetto al DHT. In questo modo, viene ridotta la trascrizione di geni responsivi agli androgeni, che sono responsabili della modulazione della produzione di sebo e dell'infiammazione, con conseguente diminuzione dell'iperseborrea e dell'ipercheratosi¹³⁹.

Si è notato che dopo 5 giorni di applicazione regolare della crema contenente il principio attivo all'1%, i livelli sierici raggiungono lo stato stazionario e sono legati per circa l'85% alle proteine del plasma. Le principali reazioni avverse osservate negli studi sono state reazioni cutanee locali, inclusi edema, eritema/arrossamento, prurito, atrofia cutanea, bruciore/bruciore, strie rubre e teleangectasie¹⁴⁰. Saranno necessari ulteriori studi per determinare come il clascoterone si possa confrontare con gli attuali standard terapeutici¹³⁹.

La metformina è un agente insulino-sensibilizzante approvato per il trattamento del diabete di tipo 2, usato anche come trattamento off-label per l'acne¹⁴¹. La maggior parte degli studi volti a valutare l'efficacia della metformina nella patologia acneica sono stati condotti su pazienti con sindrome dell'ovaio policistico¹⁴². Si è rilevato che la somministrazione di 500 mg di metformina due volte al giorno, in associazione con una dieta a basso indice glicemico (1500-2000 kcal e basso contenuto di carboidrati), per sei mesi hanno mostrato nei pazienti arruolati un miglioramento dell'acne e della sensibilità all'insulina¹⁴³. Questo perché la metformina diminuisce il rilascio di glucosio epatico e agisce come sensibilizzante dell'insulina aumentando l'utilizzo del glucosio da parte dei muscoli e degli adipociti¹⁴³. L'attivazione di mTORC1 attraverso la sovraregolazione della chinasi S6K1 migliora la fosforilazione del substrato 1 del recettore dell'insulina (IRS-1) responsabile dell'insulino-resistenza⁵⁵. Quindi, la downregulation di mTORC1 mediata dalla metformina attraverso la soppressione di S6K1 migliora la segnalazione dell'insulina e regola l'iperglicemia¹⁴⁴. Inoltre, si è visto che la metformina ha una maggiore influenza sulla risoluzione delle lesioni infiammatorie rispetto a quelle non infiammatorie, questo è dovuto all'inibizione della via NF-κB¹⁴². Si può quindi pensare che la metformina possa essere considerata come una nuova opzione terapeutica per l'acne, grazie al profilo di efficacia dimostrato dagli studi e alla ridotta insorgenza di effetti collaterali (perlopiù di tipo gastrointestinale)¹⁴².

6.2.3 Isotretinoina orale

Il retinoide isotretinoina (acido 13-cis-retinoico) assunto per via orale rappresenta uno dei trattamenti più efficaci; infatti, si propone come un farmaco in grado di agire a livello di tutti e quattro i principali fattori patogenetici dell'acne. In Europa, l'isotretinoina orale è impiegata sin dalla fine degli anni '70 e tutt'ora viene somministrata per trattare le forme severe di acne nodulo-cistica e conglobata che non rispondono a nessun altro trattamento. Tuttavia, spesso i dermatologi tendono a prescriberla anche in quadri clinici meno severi^{124,125,145}. È noto che l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale è più elevato se assunta assieme a cibi grassi; una volta in circolo l'emivita è di circa 18 ore¹²⁴. Il meccanismo d'azione non è stato ancora ben identificato, ma gli effetti finali sulla cute sono

ampiamente documentati^{124,145}: atrofia delle ghiandole sebacee con conseguente riduzione della produzione di sebo, inibizione della differenziazione dei sebociti, normalizzazione della cheratinizzazione nei follicoli e inibizione della comedogenesi, riduzione della carica di *P. acnes* attuando modificazioni del microambiente. Questi effetti dipendono sia da azioni antinfiammatorie dirette (inibizione chemiotassi dei neutrofili) sia indirette (riduzione del *P. acnes* e delle metalloproteasi della matrice). Gli effetti avversi indotti dall'isotretinoina somministrata per via orale sono numerosissimi e dose-dipendenti, tali da impedirne l'impiego come farmaco di prima scelta (Tabella 15). Il più preoccupante effetto tossico è quello teratogeno che può indurre aborto spontaneo o gravi malformazioni. Le donne in età fertile devono assumere efficaci anticoncezionali orali e/o adeguate tecniche contraccettive senza sospensione, a partire da un mese prima dell'inizio della terapia fino ad un mese dopo il termine^{125,145}. Una volta interrotto il trattamento è sconsigliato intraprendere una gravidanza nei tre anni successivi, poiché tracce del farmaco possono permanere per lungo tempo nell'organismo.

Tabella 15 Caratteristiche farmacologiche del trattamento per via orale con isotretinoina¹⁴⁵.

Controindicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza • Diabete mellito • Iperlipidemia • Patologie cardiovascolari 	Prima e durante la terapia sono obbligatori visite mensili ed esami clinici: emocromo e citocromo, colesterolo totale, trigliceridi e HDL, glicemia, valutazione delle funzionalità epatiche, test di gravidanza (oppure i livelli di β -HCG).		
Tossicità	Cute e mucose	<ul style="list-style-type: none"> • Xerosi generale • Fragilità cutanea • Prurito • Desquamazione facciale • Cheilite • Epistassi 	Visiva	<ul style="list-style-type: none"> • Fotofobia • Riduzione della visione notturna • Xeroftalmia • Cataratta (rara) • Opacità corneale (rara)
	Gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea e vomito • Anoressia 	Scheletrica (terapia a lungo termine)	<ul style="list-style-type: none"> • Fotofobia • Riduzione della visione notturna
	Psicologica (non certa)	<ul style="list-style-type: none"> • Depressione • Ideazione del suicidio • Suicidio 	Metabolica	<ul style="list-style-type: none"> • Ipercolesterolemia • Ipertrigliceridemia
	Neuromuscolare	<ul style="list-style-type: none"> • Mialgia 		
Dose Iniziale	0,5 - 1,0 mg/kg/die per 1 mese			
Dose di mantenimento	0,5 - 1,0 mg/kg/die (raramente > 1mg/kg) per 15-20 settimane			
Terapia a basso dosaggio	0,15 - 0,40 mg/kg/die, 10 mg/die, 10 mg/3 volte a settimana Come terapia di controllo, non risolutiva, dell'acne a tendenza infiammatoria. Spesso associata a trattamenti topici. Rischio teratogeno invariato, ma minor effetti avversi.			
Terapia intermittente	0,5 - 0,75 mg/kg/die per 1 settimana ogni 4, per 6 mesi. Trattamento alternativo ed efficace per l'acne lieve e moderata. Rari effetti avversi ma ricadute dopo 1 anno.			

Per potenziare le misure di sicurezza all'uso dell'isotretinoina, la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA ha introdotto una nuova modalità di prescrizione che consiste nella compilazione di uno specifico modulo suddiviso in due parti, una per il dermatologo, a cui spetta la prima prescrizione, e una per il medico di base (o per lo stesso dermatologo nel caso segua il paziente durante tutto il trattamento) in cui si dichiarano: i dati personali del dermatologo, della paziente, le note informative sul rischio teratogeno controfirmate dalla paziente e i risultati dei test di gravidanza da effettuare ogni 4 settimane. La ricetta medica per l'isotretinoina orale ha validità di sette giorni dalla data di emissione (sia per le ricette del SSN che per quelle bianche) e dovrà indicare: posologia, dosaggio giornaliero per un periodo massimo di 30 giorni e le date di certificazione (la data in cui è stato effettuato il test di gravidanza che ovviamente dev'essere negativo) e di prescrizione, anche se coincidono. Il periodo di validità della ricetta è lo stesso anche per i pazienti maschi. Per entrambi i sessi è vietata la donazione di sangue durante il trattamento fino ad almeno un mese dopo la sospensione. Una volta terminata la terapia, le capsule non utilizzate dovranno essere riconsegnate al farmacista¹⁴⁶.

6.3 Altri trattamenti

Oltre alle terapie topiche e/o sistemiche, nell'acne si può intervenire anche con rimedi fisici e chirurgici, a volte impiegati come coadiuvanti ai trattamenti ordinari.

6.3.1 Peeling

Il peeling consiste nell'applicazione sulla cute sia del volto che del corpo di preparazioni come lozioni, creme o gel atte ad esercitare un'azione di danneggiamento degli strati epidermici più o meno forte, potendo giungere fino al derma. La finalità del peeling è quella di indurre una reazione esfoliativa più o meno marcata innescando un successivo processo di rigenerazione tessutale. Con questa tecnica, si provoca una rapida e omogenea ricrescita degli strati epidermici con stimolazione, più o meno marcata, della funzionalità dei fibroblasti dermici. Il peeling rende inoltre la pelle più ricettiva al trattamento dermatologico, si può quindi associare alla terapia dermatologica che ne subisce un potenziamento, come avviene classicamente nel trattamento dell'acne⁷.

6.4 Trattamenti innovativi

6.4.1 *Kleresca® Acne Treatment*

Negli ultimi anni, i trattamenti ottici, tra cui le terapie laser e quelle basate sull'utilizzo di luce (terapia fotodinamica PDT, LED e luce pulsata intensa) hanno guadagnato un crescente interesse nel trattamento dell'acne, in particolare in rapporto alle limitazioni associate alle terapie standard: la teratogenicità dell'isotretinoina, le controindicazioni associate agli agenti ormonali e l'antibiotico-resistenza¹⁴⁷.

Il trattamento Kleresca® Acne utilizza energia luminosa fluorescente (FLE) per stimolare i meccanismi di riparazione naturali della pelle. Questo sistema sfrutta l'interazione tra la luce e i processi biologici dell'epidermide. Consiste in un gel fotoconvertitore formulato per agire in sinergia

con la lampada multi-LED Kleresca®¹⁴⁷. I cromofori contenuti nel gel, quando eccitati con la lampada LED convertono la luce blu emessa dalla lampada in energia luminosa fluorescente¹⁴⁸.

L'utilizzo della luce visibile per la terapia dell'acne si basa sull'eccitazione delle porfirine endogene prodotte da batterio *P. acnes* sulla pelle¹⁴⁷, più precisamente la coproporfirina¹⁴⁸. Le porfirine consentono alla terapia di esercitare un effetto citotossico selettivo su *P. acnes*. L'eccitazione delle porfirine batteriche per assorbimento della luce induce la produzione di ossigeno singoletto e specie reattive dell'ossigeno che portano alla morte batterica¹⁴⁸. Questo tipo di trattamento può ridurre l'infiammazione, sopprimere l'attività delle citochine infiammatorie e stimolare la produzione di collagene¹⁴⁸. Tra i vantaggi di questo si riscontra la non invasività, l'assenza di effetti collaterali sistemici, il fatto che può essere ripetuto in caso di recidive e l'elevata compliance da parte del/della paziente, poiché non prevede complessi regimi di applicazione o assunzione di farmaci per via orale. Sono necessari due trattamenti con Kleresca a settimana per 6 settimane ed ogni seduta richiede approssimativamente 30 minuti¹⁴⁷.

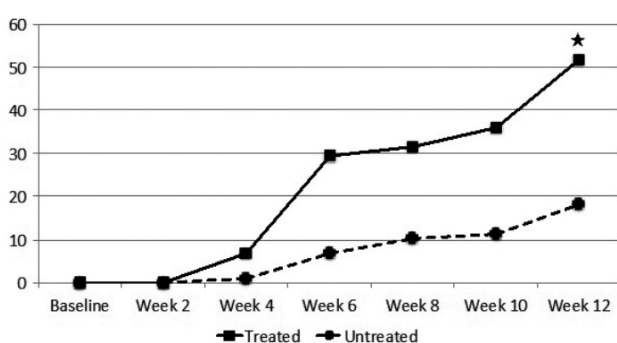


Figura 20 Confronto della riduzione percentuale delle lesioni secondo scala IGA tra pazienti trattati (linea continua) e non trattati/controllo (linea tratteggiata).¹⁴⁷

Si è osservato che i risultati ottenuti attraverso questo trattamento hanno un effetto di lunga durata. Negli studi clinici, Kleresca® Acne ha dimostrato un'elevata efficacia, specie nei soggetti con acne di tipo infiammatorio da moderata a grave^{147,148}. In uno studio clinico che ha previsto l'arruolamento di 104 pazienti, di cui il 60% con acne moderata e il 40% con acne grave, si descrive che l'89% dei partecipanti al trial aveva una risposta positiva ai trattamenti. Nove pazienti su dieci hanno riportato miglioramenti di almeno 1 grado IGA o più,

mentre più della metà dei pazienti ha riportato miglioramenti dell'acne ≥ 2 gradi IGA¹⁴⁷ (Figura 20). Inoltre, un paziente su due ha ottenuto una pelle libera o quasi libera da lesioni¹⁴⁸.

Gli effetti collaterali osservati comprendono arrossamento, iperpigmentazione e leggera alterazione del colore dei capelli dove è stato applicato il gel. In ogni caso, tutti gli effetti collaterali sono di natura transitoria e non hanno richiesto alcun intervento medico¹⁴⁷.

6.4.2 Probiotici

Diversi studi hanno dimostrato che non vi è alcuna differenza quantitativa per quanto riguarda la presenza di *C. acnes* sulla pelle dei pazienti con acne rispetto ai soggetti controllo. Tuttavia, filotipi distinti di *C. acnes* sono stati associati all'acne¹⁴¹. Si riporta una diminuzione della diversità del filotipo di *C. acnes* nei pazienti con acne, probabilmente a causa dell'iperseborrea e delle modificazioni qualitative del sebo. Alla luce di questi risultati, la modulazione dei filotipi di *C. acnes* può essere un bersaglio cruciale nel trattamento dell'acne, sia nella formulazione di trattamenti per uso topico, sia per via orale¹⁴¹. Inoltre, è stato ipotizzato che i probiotici orali possano modulare la microflora intestinale e avere un ruolo nel migliorare la via di segnalazione dell'insulina, dunque influenzare indirettamente il microbioma cutaneo^{149,150}. I probiotici possono agire come modulatori dell'asse intestino-cute regolando la permeabilità intestinale, che a sua volta sarebbe coinvolta nella regolazione di uno stato di infiammazione sistemica, nella segnalazione dell'insulina e nel contenuto

lipidico nei tessuti. Dato che il microbiota intestinale appare influenzare la fisiologia della cute, la somministrazione orale di probiotici emerge come un approccio promettente per affrontare alcune patologie cutanee. Prove crescenti indicano che un'alterata regolazione dell'espressione genica di IGF1⁵¹ e di FOXO1¹⁵¹ può essere coinvolta nella patogenesi dell'acne. La somministrazione di determinati ceppi batterici potrebbe migliorare la resistenza all'insulina attraverso effetti metabolici diretti e/o correggendo uno stato di disbiosi intestinale. Alterazioni del microbioma intestinale e della permeabilità intestinale possono innescare una risposta immunitaria, con aumentati livelli di endotossine circolanti che a loro volta possono attivare i recettori Toll-like 2 e 4 (TLR-2 e TLR-4). L'attivazione di TLR-2 e TLR-4 può indurre il rilascio di citochine e l'espressione delle metalloproteinasi¹⁵². Inoltre, è stato dimostrato che l'attivazione di TLR-4 può inibire l'espressione di FOXO1 nei macrofagi attraverso la segnalazione Akt e attivare vie infiammatorie mediate dal NF- κ B, promuovendo la resistenza all'insulina in diversi tessuti. In particolare, è stato evidenziato che il *Lactobacillus rhamnosus* può modulare la permeabilità intestinale¹⁵³.

Jung *et al.* hanno arruolato 45 adulti dimostrando una diminuzione del 67% della conta delle lesioni a 12 settimane dall'inizio dell'assunzione orale di *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* e *Bifidobacterium bifidum* in concomitanza della somministrazione di antibiotici orali. La diminuzione percentuale risultava minore se ai pazienti non veniva associata alla terapia antibiotica l'assunzione dei probiotici¹⁵⁴. Kim *et al.* hanno riportato una diminuzione del 33,2% della conta totale delle lesioni a 12 settimane con la somministrazione di *L. bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*¹⁵⁵. Infine, uno studio randomizzato controllato in cieco condotto da Fabbrocini *et al.* ha mostrato che l'assunzione di *Lactobacillus rhamnosus* per via orale portava a una riduzione dell'espressione genica di IGF-1 del 32% e a un aumento di FOXO1 del 65%¹⁵⁰.

6.4.3 Inositolo

È stato dimostrato che la somministrazione di *D*-chiro-inositolo riduce l'insulino-resistenza nei pazienti con PCOS, migliorando la funzione ovarica e diminuendo l'iperandrogenismo¹⁴¹. Anche un altro tipo di inositolo, il mio-inositolo, è correlato alla funzione ovarica. Si tratta di un composto appartenente alla famiglia delle vitamine del gruppo B, prodotto in grande quantità anche dall'organismo a partire dal *D*-glucosio. Il mio-inositolo agisce come modulatore del segnale di ormoni come insulina e FSH, in più migliora i livelli di testosterone nel sangue¹⁵⁶.

Diversi studi hanno investigato il ruolo dell'inositolo nel trattamento dell'acne nelle donne con PCOS. In particolare, uno studio italiano, ha preso in esame cinquanta pazienti donne, divise in due gruppi. Al gruppo A sono stati somministrati per via orale 2 grammi di mio-inositolo, due volte al giorno per sei mesi. Il gruppo B rappresentava invece il gruppo con trattamento placebo (200 μ g di placebo, due volte al giorno per sei mesi). Lo studio ha evidenziato che le pazienti del gruppo A trattate con mio-inositolo mostravano un decisivo miglioramento dell'acne. In particolare, in queste pazienti le lesioni papulo-pustolose risultavano significativamente ridotte, così come l'infiammazione. La valutazione sulla gravità delle lesioni dell'acne è stata eseguita sulla base della GEA (*Global Evaluation of Acne*). Al contrario, nel gruppo placebo, solo due pazienti hanno mostrato qualche miglioramento. Inoltre, nelle pazienti del gruppo A, i livelli sierici di DHEA, ormone steroideo che agisce sul recettore degli androgeni, risultavano ridotti¹⁵⁶.

Il mio-inositolo potrebbe rappresentare un possibile nuovo trattamento all'acne, privo di effetti collaterali, per trattare i soggetti con PCOS attraverso un approccio non farmacologico¹⁵⁷.

7 Conclusioni

L'*acne vulgaris* o “acne comune” è un disturbo cutaneo a eziologia multifattoriale che colpisce ogni fascia d'età, dai neonati fino agli adolescenti e agli adulti. Attualmente disponiamo di una vasta gamma di interventi terapeutici, ma anche di alcuni approcci non farmacologici, che consentono di intervenire in modo ottimale su qualsiasi quadro clinico.

Per il trattamento dell'acne di grado lieve, la terapia è preferenzialmente topica e la prima scelta ricade sui retinoidi, eventualmente in associazione con agenti antimicrobici. Per l'acne moderata, sia mista che papulo-pustolosa, si predilige la prescrizione di antibiotici orali in combinazione con retinoidi per uso topico e/o benzoil perossido. Nel caso dell'acne severa, la prima scelta coincide con il trattamento per l'acne moderata, eventualmente aumentando il dosaggio dell'antibiotico oppure optando per la somministrazione di isotretinoina orale. Alternativamente ed esclusivamente per le pazienti di sesso femminile, quando il disturbo è di entità moderata o severa si può ricorrere all'utilizzo di farmaci ormonali antiandrogeni, somministrati per via orale.

Gli antibiotici sono stati il primo trattamento efficace, utilizzato nella terapia dell'acne; sebbene sia riconosciuta l'importanza che questa categoria di farmaci svolge nel trattamento della patologia acneica, è opportuno limitare sia la frequenza che la durata dell'impiego al fine di evitare lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza. Le principali linee guida prevedono di associare alla terapia antibiotica il benzoil perossido, agente battericida capace di diminuire la comparsa di resistenza al trattamento antibiotico.

Negli ultimi anni vari tipi di trattamenti non farmacologici sono stati sviluppati riportando un certo grado di efficacia. Le nuove terapie sono orientate alla sostituzione degli antibiotici o di altri trattamenti con possibili gravi effetti collaterali. Di recente, sono nati nuovi filoni di ricerca per quanto riguarda l'impiego di terapie fotodinamiche, l'utilizzo dei probiotici e l'uso di farmaci con attività ormonale somministrabili a livello cutaneo.

In ogni caso è importante sottolineare che la prescrizione da parte del medico specialista della terapia deve essere mirata al singolo paziente e dovrà tenere conto della complessità della patologia acneica.

8 Bibliografia

1. Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I. & Juarranz, Á. Anatomy and Function of the Skin. in *Nanoscience in Dermatology* 1–14 (Elsevier Inc., 2016). doi:10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X.
2. Martini, F. H., Timmons, M. J. & Tallitsch, R. B. *Human Anatomy Eighth Edition. Journal of Chemical Information and Modeling* vol. 53 (2015).
3. Susan Standring, PhD, Ds. Gray's Anatomy 40th edition. *Churchill Livingstone* Preprint at (2009).
4. Baumann, K., Halata, Z. & Moll, I. *The Merkel Cell: Structure-Development-Function-Cancerogenesis*. (2003). doi:10.1007/978-3-662-10358-6.
5. Johnson, K. O. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Current Opinion in Neurobiology* vol. 11 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00234-8) (2001).
6. Proksch, E., Brandner, J. M. & Jensen, J. M. The skin: An indispensable barrier. *Exp Dermatol* **17**, 1063–1072 (2008).
7. Leonardo Celleno. *Dermatologia cosmetologica*. (Tecniche Nuove, 2008).
8. Thiboutot, D. Regulation of human sebaceous glands. *Journal of Investigative Dermatology* vol. 123 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1523-1747.2004.t01-2-.x> (2004).
9. Carinci, P., Marinozzi, G. & Gaudio, E. *Anatomia umana e istologia*. (Elsevier srl, 2015).
10. Melnik, B. C. & Schmitz, G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology* vol. 18 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00924.x> (2009).
11. Knaggs, H. Cell biology of the pilosebaceous unit. in *Acne and its Therapy* (2007). doi:10.3109/9781420018417.002.
12. Terranova, F. *Fisiopatologia dell'idratazione cutanea*. (Tecniche nuove, 2006).
13. Zouboulis, C. C., Katsambas, A. D. & Kligman, A. M. *Pathogenesis and treatment of acne and rosacea. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea* (2013). doi:10.1007/978-3-540-69375-8.
14. Picardo, M., Ottaviani, M., Camera, E. & Mastrofrancesco, A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol* **1**, 68–71 (2009).
15. Fischer, C. L. *et al.* The roles of cutaneous lipids in host defense. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* vol. 1841 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.08.012> (2014).
16. Huang, Z. R., Lin, Y. K. & Fang, J. Y. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential uses in cosmetic dermatology. *Molecules* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.3390/molecules14010540> (2009).
17. Bovero, A. *Dermocosmetologia. Dall'ineestetismo al trattamento cosmetico*. (Tecniche nuove, 2011).
18. Downing, D. T. *et al.* Skin lipids: An update. *Journal of Investigative Dermatology* **88**, (1987).
19. Streilein, J. W. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): Origins and functions. *Journal of Investigative Dermatology* **80**, (1983).

20. Cogen, A. L., Nizet, V. & Gallo, R. L. Skin microbiota: A source of disease or defence? *British Journal of Dermatology* **158**, (2008).
21. Sanford, J. A. & Gallo, R. L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars in Immunology* vol. 25 370–377 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005> (2013).
22. Grice, E. A. & Segre, J. A. The skin microbiome. (2011) doi:10.1038/nrmicro2537.
23. Sfriso, R., Egert, M., Gempeler, M., Voegeli, R. & Campiche, R. Revealing the secret life of skin - with the microbiome you never walk alone. *International Journal of Cosmetic Science* vol. 42 116–126 Preprint at <https://doi.org/10.1111/ics.12594> (2020).
24. Capozzi, A., Sala, S., Delucca, C. & Conti, M. *Manuale professionale di cosmetica*. (Zuccari, 2010).
25. BLOCH, B. METABOLISM, ENDOCRINE GLANDS AND SKINDISEASES, WITH SPECIAL REFERENCE TO ACNE VULGARIS AND XANTHOMA.*. *British Journal of Dermatology* **43**, 61–87 (1931).
26. Daniel, F. *et al.* Epidemiologie descriptive de l'acne dans la population scolarisee en France metropolitaine pendant l'automne 1996. *Ann Dermatol Venereol* **127**, (2000).
27. Heng, A. H. S. & Chew, F. T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* **10**, (2020).
28. Tan, J. K. L. & Bhate, K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology* **172**, 3–12 (2015).
29. Dreno, B. & Poli, F. Epidemiology of acne. in *Dermatology* vol. 206 7–10 (2003).
30. Rademaker, M., Garioch, J. J. & Simpson, N. B. Acne in schoolchildren: No longer a concern for dermatologists. *Br Med J* **298**, (1989).
31. Eichenfield, L. F. *et al.* Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* vol. 131 Preprint at <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0490B> (2013).
32. Mancini, A. J., Baldwin, H. E., Eichenfield, L. F., Friedlander, S. F. & Yan, A. C. Acne Life Cycle: The Spectrum of Pediatric Disease. *Semin Cutan Med Surg* **30**, (2011).
33. Taylor, S. C., Cook-Bolden, F., Rahman, Z. & Strachan, D. Acne vulgaris in skin of color. *J Am Acad Dermatol* **46**, (2002).
34. Perkins, A. C., Cheng, C. E., Hillebrand, G. G., Miyamoto, K. & Kimball, A. B. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **25**, (2011).
35. Cordain, L. *et al.* Acne vulgaris: A disease of western civilization. *Arch Dermatol* **138**, (2002).
36. Plunkett, A. *et al.* The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol* **38**, (1999).
37. Collier, C. N. *et al.* The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* **58**, 56–59 (2008).
38. Xu, H. & Li, H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* vol. 20 335–344 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00417-3> (2019).

39. Leyden, J. J., McGinley, K. J. & Vowels, B. Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. *Dermatology* **196**, 55–58 (1998).
40. Iinuma, K. *et al.* Involvement of propionibacterium acnes in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro. *Journal of Investigative Dermatology* **129**, 2113–2119 (2009).
41. SAINT-LEGER, D., BAGUE, A., COHEN, E. & LCHIVOT, M. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. I. In vitro study of squalene oxidation. *British Journal of Dermatology* **114**, 535–542 (1986).
42. Jarrousse, V., Castex-Rizzi, · N, Khammari, · A, Charveron, · M & Dréno, · B. Modulation of integrins and Wlaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res* **299**, 441–447 (2007).
43. Isard, O. *et al.* Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol* **131**, 59–66 (2011).
44. Kim, J. *et al.* Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* **169**, 1535–1541 (2002).
45. Sugisaki, H. *et al.* Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci* **55**, 47–52 (2009).
46. Li, Z. J. *et al.* Propionibacterium acnes activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes. *J Invest Dermatol* **134**, 2747–2756 (2014).
47. Wang, Y. *et al.* Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes : implications of probiotics in acne vulgaris. *APPLIED MICROBIAL AND CELL PHYSIOLOGY* doi:10.1007/s00253-013-5394-8.
48. Xia, X. *et al.* Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits Propionibacterium acnes-Mediated Inflammatory Response in Skin. *J Invest Dermatol* **136**, 621–630 (2016).
49. Cong, T. X. *et al.* From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of Dermatological Research* vol. 311 337–349 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x> (2019).
50. Bowe, W. P., Joshi, S. S. & Shalita, A. R. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* **63**, 124–141 (2010).
51. Melnik, B. C. & Schmitz, G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* **18**, 833–841 (2009).
52. Conforti, C. *et al.* Acne and diet: a review. *International Journal of Dermatology* Preprint at <https://doi.org/10.1111/ijd.15862> (2021).
53. Mahmood, S. N. & Bowe, W. P. Diet and acne update: Carbohydrates emerge as the main culprit. *Journal of Drugs in Dermatology* **13**, (2014).
54. Dréno, B., Bettoli, V., Araviiskaia, E., Sanchez Viera, M. & Bouloc, A. The influence of exposome on acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **32**, 812–819 (2018).
55. Melnik, B. C. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol* **36**, 29–40 (2018).

56. Mirdamadi, Y. *et al.* Insulin and Insulin-like growth factor-1 can activate the phosphoinositide-3-kinase /Akt/FoxO1 pathway in T cells in vitro. (2017) doi:10.1080/19381980.2017.1356518.
57. Melnik, B. C. & Zouboulis, C. C. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. doi:10.1111/exd.12142.
58. Penso, L. *et al.* Association Between Adult Acne and Dietary Behaviors Findings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. (2020) doi:10.1001/jamadermatol.2020.1602.
59. Gürtler, A. & Laurenz, S. The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* **20**, 185–202 (2022).
60. Hon, K. L. E. & Leung, A. K. C. *Acne: Causes, Treatment, and Myths*. (Nova Science Publishers, 2010).
61. Habif, T. P., Campbell, J. L., Chapman, M. S., Dinulos, J. G. & Zug, K. A. Acne, rosacea and related disorders. in *Skin Disease* (2011). doi:10.1016/b978-0-323-07700-2.00004-4.
62. Zaenglein, A. & Thiboutot, D. DERMATOLOGY. in (eds. Bologna, J. L., Jorizzo, J. L. & Rapini R.P.) (Gulf Professional Publishing, 2008).
63. Thiboutot, D. *et al.* Human skin is a steroidogenic tissue: Steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *Journal of Investigative Dermatology* **120**, 905–914 (2003).
64. Thiboutot, D. Hormones and acne: Pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg* **20**, 144–153 (2001).
65. Zouboulis, C. C. *et al.* *What is the pathogenesis of acne?*
66. Ottaviani, M., Camera, E. & Picardo, M. Lipid Mediators in Acne. *Mediators Inflamm* **2010**, (2010).
67. Webster, G. F. & Rawlings, A. v. *Acne and its therapy. Acne and its Therapy* (2007). doi:10.3109/9781420018417.
68. Poinas, A. *et al.* FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials* **21**, 571 (2020).
69. Melnik, B. C. & Schmitz, G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* **18**, 833–841 (2009).
70. Deplewski, D. Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development. *Endocr Rev* **21**, 363–392 (2000).
71. Rokowska-Waluch, A. *et al.* Stressful events and serum concentration of substance P in acne patients. *Ann Dermatol* **28**, 464–469 (2016).
72. el Haddad, C., Gerbaka, N. E., Hallit, S. & Tabet, C. Association between exposure to ambient air pollution and occurrence of inflammatory acne in the adult population. *BMC Public Health* **21**, 1–14 (2021).
73. Bowe, W. P., Patel, N. B. & Logan, A. C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: From anecdote to translational medicine. *Beneficial Microbes* vol. 5 185–199 Preprint at <https://doi.org/10.3920/BM2012.0060> (2014).
74. Ganceviciene, R., Graziene, V., Fimmel, S. & Zouboulis, C. C. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* **160**, 345–352 (2009).

75. Jović, A. *et al.* The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat* vol. 25 (2017).
76. Ganceviciene, R., Böhm, M., Fimmel, S. & Zouboulis, C. C. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol* **1**, 170–176 (2009).
77. Roberts, W. Air pollution and skin disorders. *International Journal of Women's Dermatology* vol. 7 91–97 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.11.001> (2021).
78. Araviiskaia, E. *et al.* The impact of airborne pollution on skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* vol. 33 1496–1505 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jdv.15583> (2019).
79. Lefebvre, M. A. *et al.* Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: A multicentre study in Mexico. *Int J Cosmet Sci* **37**, 329–338 (2015).
80. Arora, M. K., Yadav, A. & Saini, V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clinical Biochemistry* vol. 44 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984> (2011).
81. Brescoll, J. & Daveluy, S. A Review of Vitamin B12 in Dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0107-3> (2015).
82. Bhate, K. & Williams, H. C. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* **168**, 474–485 (2013).
83. Goodman, G. Acne: Natural history, facts and myths. *Aust Fam Physician* **35**, (2006).
84. Burkhart, C. G. The role of soap in acne. *Dermatology Online Journal* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.5070/d36m19h46v> (2006).
85. Fabbrocini, G., Monfrecola, G. & Battimiello, V. Clinica dell'acne. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* **3**, 56–60 (2010).
86. Katsambas, A. D., Cunliffe, W. J. & Zouboulis, C. C. Clinical aspects of acne vulgaris. in *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea* vol. 9783540693758 213–221 (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014).
87. Thiboutot, D. *et al.* New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* **60**, (2009).
88. Thappa, D. M., Adityan, B. & Kumari, R. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **75**, 323–326 (2009).
89. Witkowski, J. A. & Parish, L. C. The assessment of acne: An evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* **22**, 394–397 (2004).
90. Ramli, R., Malik, A. S., Hani, A. F. M. & Jamil, A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: An overview. *Skin Research and Technology* vol. 18 1–14 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2011.00542.x> (2012).
91. Eichenfield, D. Z., Sprague, J. & Eichenfield, L. F. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol. 326 2055–2067 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633> (2021).
92. Lazić Mosler, E. *et al.* Topical antibiotics for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2018**, (2018).
93. Patel, M., Bowe, W. P., Heughebaert, C. & Shalita, A. R. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review. *Journal of Drugs in Dermatology* vol. 9 Preprint at (2010).
94. Leyden, J. J., Wortzman, M. & Baldwin, E. K. Antibiotic-Resistant propionibacterium acnes suppressed by a benzoyl peroxide cleanser 6%. *Cutis* **82**, (2008).

95. Krautheim, A. & Gollnick, H. *Transdermal Penetration of Topical Drugs Used in the Treatment of Acne. Clin Pharmacokinet* vol. 42 (2003).
96. Gollnick, H. P. M. & Krautheim, A. Topical treatment in acne: Current status and future aspects. in *Dermatology* vol. 206 29–36 (2003).
97. Shroot, B., Michel, S. & Antipolis, S. *Pharmacology and chemistry of adapalene.* (1997).
98. Rawlings, A. v. The Molecular Biology of Retinoids and Their Receptors. in 45–54 (2007). doi:10.3109/9781420018417.004.
99. Zempleni, J., Suttie, W. J., Gregory III, J. F. & Stover, P. J. *Handbook of Vitamins.* (CRC Press Handbook of vitamins, 2014).
100. Thielitz, A. & Gollnick, H. *Topical Retinoids in Acne Vulgaris Update on Efficacy and Safety. Am J Clin Dermatol* vol. 9 (2008).
101. Schmidt, N. & Gans, E. H. *Tretinoin: A Review of Its Anti-inflammatory Properties in the Treatment of Acne. J Clin Aesthet Dermatol* vol. 4 (2011).
102. Krautheim, A. & Gollnick, H. *Transdermal Penetration of Topical Drugs Used in the Treatment of Acne. Clin Pharmacokinet* vol. 42 (2003).
103. Bikowski, J. A new approach to comparing efficacy results from clinical trials of topical acne vulgaris treatments. *J Drugs Dermatol* **6**, (2007).
104. Webster, G. F. *et al.* Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner* **67**, (2001).
105. Leyden, J. J. *et al.* Once-daily tazarotene 0.1 % gel versus once-daily tretinoin 0.1 % microsphere gel for the treatment of facial acne vulgaris: a double-blind randomized trial. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner* **69**, (2002).
106. Leyden, J., Lowe, N., Kakita, L. & Draelos, Z. Comparison of treatment of acne vulgaris with alternate-day applications of tazarotene 0.1% gel and once-daily applications of adapalene 0.1% gel: a randomized trial. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner* **67**, (2001).
107. Nagpal, S. *et al.* Negative regulation of two hyperproliferative keratinocyte differentiation markers by a retinoic acid receptor-specific retinoid: insight into the mechanism of retinoid action in psoriasis. *Cell Growth Differ* **7**, 1783–1791 (1996).
108. Aubert, J. *et al.* Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. *British Journal of Dermatology* **179**, 442–456 (2018).
109. Blume-Peytavi, U. *et al.* Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 lg/g cream, a first-in-class RAR-c selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. (2019) doi:10.1111/jdv.15794.
110. Tan, J. *et al.* Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol* **80**, 1691–1699 (2019).
111. Nasri, H. *et al.* Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences. *Jundishapur J Microbiol* **8**, 25580 (2015).
112. Bungau, S. G. *et al.* Non-conventional therapeutical approaches to acne vulgaris related to its association with metabolic disorders. *European Journal of Pharmacology* vol. 923 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174936> (2022).

113. Sharma, M., Schoop, R., Suter, A. & Hudson, J. B. The potential use of Echinacea in acne: Control of Propionibacterium acnes growth and inflammation. *Phytotherapy Research* **25**, 517–521 (2011).
114. Hammer, K. A. Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: A review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *Int J Antimicrob Agents* **45**, 106–110 (2015).
115. Decker, A. & Graber, E. M. Over-the-counter acne treatments: A review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* vol. 5 Preprint at (2012).
116. Pazyar, N., Yaghoobi, R., Bagherani, N., Kazerouni, A. & Nader Pazyar, C. *A review of applications of tea tree oil in dermatology*.
117. Pothitirat, W., Chomnawang, M. T. & Gritsanapan, W. Anti-acne-inducing bacterial activity of mangosteen fruit rind extracts. *Medical Principles and Practice* **19**, 281–286 (2010).
118. Medjiofack Djeujo, F. *et al.* Anti- α -Glucosidase and Antiglycation Activities of α -Mangostin and New Xanthenone Derivatives: Enzymatic Kinetics and Mechanistic Insights through In Vitro Studies. (2022) doi:10.3390/molecules27020547.
119. Jung, M. K. *et al.* Polyphenon-60 displays a therapeutic effect on acne by suppression of TLR2 and IL-8 expression via down-regulating the ERK1/2 pathway. *Arch Dermatol Res* **304**, (2012).
120. Shi, J., Deng, H., Pan, H., Xu, Y. & Zhang, M. Epigallocatechin-3-gallate attenuates microcystin-LR induced oxidative stress and inflammation in human umbilical vein endothelial cells. *Chemosphere* **168**, 25–31 (2017).
121. Waranuch, N. *et al.* Antiacne and antiblotch activities of a formulated combination of Aloe barbadensis leaf powder, garcinia mangostana peel extract, and Camellia sinensis leaf extract. *Clin Cosmet Invest Dermatol* **12**, 383–391 (2019).
122. Camouse, M. M. *et al.* Topical application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. *Exp Dermatol* **18**, 522–526 (2009).
123. Krautheim, A. & Gollnick, H. Transdermal Penetration of Topical Drugs Used in the Treatment of Acne. *Clinical Pharmacokinetics* vol. 42 Preprint at <https://doi.org/10.2165/00003088-200342140-00005> (2003).
124. Schaller, M. & Plewig, G. Structure and function of eccrine, apocrine, apoecrine and sebaceous glands. *Dermatology* **1**, 525–530 (2003).
125. Zouboulis, C. C. & Piquero-Martin, J. Update and future of systemic acne treatment. in *Dermatology* vol. 206 37–53 (2003).
126. Barbieri, J. S., Bhate, K., Hartnett, K. P., Fleming-Dutra, K. E. & Margolis, D. J. Trends in Oral Antibiotic Prescription in Dermatology, 2008 to 2016. *JAMA Dermatol* **155**, 290–297 (2019).
127. Ogé, L. K., Broussard, A. & Marshall, M. D. Acne vulgaris: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* **100**, (2019).
128. Ganceviciene, R., Böhm, M., Fimmel, S. & Zouboulis, C. C. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol* **1**, 170–176.
129. Kurokawa, I. *et al.* New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment Biology of sebaceous glands. *Exp Dermatol* **18**, 821–832 (2009).
130. George, R., Clarke, S. & Thiboutot, D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg* **27**, 188–196 (2008).

131. Thiboutot, D. & Chen, W. C. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* **206**, 57–67 (2003).
132. Franik, G. *et al.* Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **22**, 4411–4418 (2018).
133. George, R., Clarke, S. & Thiboutot, D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg* **27**, 188–196 (2008).
134. Cooper, A. J. & Harris, V. R. Modern management of acne. *Medical Journal of Australia* **206**, 41–45 (2017).
135. Sato, K. *et al.* Anti-androgenic Therapy Using Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Asians. doi:10.1007/s00266-006-0081-0.
136. Shaw, J. C. & White, L. E. Long-term safety of spironolactone in acne: Results of an 8-year followup study. *J Cutan Med Surg* **6**, 541–545 (2002).
137. Adam, J. J. H., John, F. & Mostaghimi, S. B. A. New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review. doi:10.1007/s13555-020-00481-w.
138. Zaenglein, A. L. *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* **74**, 945-973.e33 (2016).
139. Piszczatoski, C. R. & Powell, J. Topical Clascoterone: The First Novel Agent for Acne Vulgaris in 40 Years. *Clin Ther* **43**, 1638–1644 (2021).
140. Hebert, A. *et al.* Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne Two Phase 3 Randomized Clinical Trials Supplemental content. **156**, 621–630 (2020).
141. Dessinioti, C. & Dreno, B. Acne treatments: future trajectories. *Clin Exp Dermatol* **45**, 955–961 (2020).
142. Robinson, S., Kwan, Z. & Tang, M. M. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A randomized open-labeled study. *Dermatol Ther* **32**, e12953 (2019).
143. Fabbrocini, G. *et al.* Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. doi:10.1111/ced.12673.
144. Catalán, V. *et al.* Expression of S6K1 in human visceral adipose tissue is upregulated in obesity and related to insulin resistance and inflammation. *Acta Diabetol* **52**, 257–266 (2015).
145. Rigopoulos, D., Larios, G. & Katsambas, A. D. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* **28**, (2010).
146. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. *Nota Informativa Importante su isotretinoina (16/03/2009)*. (<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-isotretinoina-16-03-2009->, 2009).
147. Antoniou, C. *et al.* A multicenter, randomized, split-face clinical trial evaluating the efficacy and safety of chromophore gel-assisted blue light phototherapy for the treatment of acne. *Int J Dermatol* **55**, (2016).
148. Nikolis, A. *et al.* An extension of a multicenter, randomized, split-face clinical trial evaluating the efficacy and safety of chromophore gel-assisted blue light phototherapy for the treatment of acne. *Int J Dermatol* **57**, (2018).

149. Hulston, C. J., Churnside, A. A. & Venables, M. C. Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr* **113**, 596–602 (2015).
150. Fabbrocini, G. *et al.* Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes* **7**, 625–630 (2016).
151. Agamia, N. F., Abdallah, D. M., Sorour, O., Mourad, B. & Younan, D. N. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *British Journal of Dermatology* **174**, 1299–1307 (2016).
152. Dreno, B. *et al.* Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **29 Suppl 4**, 3–11 (2015).
153. Sindhu, K. N. C. *et al.* Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* **58**, 1107–1115 (2014).
154. Jung, G. W., Tse, J. E., Guiha, I. & Rao, J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg* **17**, 114–122 (2013).
155. Kim, S. W., Park, K. Y., Kim, B., Kim, E. & Hyun, C. K. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production. *Biochem Biophys Res Commun* **431**, 258–263 (2013).
156. Pezza, M. & Carlomagno, V. Inositol in women suffering from acne and PCOS: a randomized study. *Glob Dermatol* **4**, (2017).
157. Pkhaladze, L. *et al.* Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2021).
158. O’Neill, A. M. & Gallo, R. L. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* **6**, (2018).
159. Cocco, L., Gaudio, E., Manzoli, L. & Zummo, G. Apparato tegumentario. in *Anatomia umana* 89–105 (EdiSES, 2010).
160. Abeck, D. & Burgdorf, W. *Common Skin Diseases in Children: Diagnosis and Management*. (Springer Science & Business Media, 2003).
161. Moradi Tuchayi, S. *et al.* Acne vulgaris. *Nature Reviews Disease Primers* **2015 1:1 1**, 1–20 (2015).
162. Kubba, R. *et al.* Pathogenesis of acne. in *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* vol. 75 (2009).