Acne vulgaris: lo stato dell' arte

Data 30 settembre 2002
Categoria dermatologia

(Riassunto da: Guy F Webster, BMJ volume 325, 31 AUG 2002, pag. 475-478 - trad. di Bruno Dell' Aquila)

L’acne volgare è un problema comune e affligge quasi tutti gli adolescenti e molti adulti. Sebbene la salute generale non è compromessa, l’acne può produrre cicatrici cutanee ed emozionali che durano tutta la vita, conducendo persino a ridotta capacità lavorativa in età adulta. Fortunatamente, l’acne è prevalentemente una condizione trattabile, e questa review fornisce un panorama degli attuali trattamenti.

· Patogenesi
L’acne ha un’ eziologia complessa, ed è localizzata ai follicoli pilosebacei del capo e del tronco superiore, poiché le ghiandole sebacee in queste aree sono particolarmente attive. La lesione primaria dell’acne è il microcomedone, una inclusione e distensione del follicolo con cheratociti scorrettamente desquamati e sebo. Lo stimolo per la comedogenesi è dubbio.
Durante la pubertà, quando gli androgeni stimolano la produzione di sebo, i preesistenti comedoni si riempiono di lipidi e possono ingrandirsi divenendo visibili, con possibili segni di infiammazione. I comedoni che si infiammano sono quasi sempre invisibili prima dello sviluppo della pustola.
L’acne infiammatoria è il risultato della risposta dell’ospite verso il Propionibacterium Acnes, che colonizza il follicolo, è membro della normale flora batterica ed è un innocuo saprofita, largamente incapace di invasione tessutale, o di seria infezione. Il micro-organismo metabolizza i trigliceridi del sebo, consumando la frazione glicerolica e liberando gli acidi grassi. Come conseguenza della crescita e del metabolismo, il P. Acnes produce fattori chemiotattici per i neutrofili. Il P. Acnes inoltre attiva il complemento ed è generalmente infiammatorio quando è portato in contatto con il sistema immunitario.
· Valutazione della severità della malattia e impatto sul paziente
Il primo passo nel trattare l’acne è quello di valutare la gravità della malattia. La gravità dell’acne è spesso sovrastimata dal paziente, e minimizzata dal medico. Gli adolescenti in particolare sono marchiati da una modesta acne comune. Ai loro occhi un acne severa può significare la rovina. Perciò la semplice conta delle pustole è utile solo parzialmente; è di scarso beneficio eliminare il 95% delle lesioni se il paziente rimane con numerose lesioni deturpanti.
Schemi di grading che usano la conta delle lesioni sono di uso maggiore negli sudi clinici piuttosto che nella pratica clinica. È preferibile focalizzarsi sulle più gravi delle lesioni presenti, dal momento che un loro trattamento adeguato darà un risultato in tutte le lesioni minori.
L’acne può essere classificato in 4 tipi principali:
1. comedonico puro (Acne non infiammatorio)
2. papulosolieve,
3. papulosograve,
4. nodulare o cicatrizzante.
· Dissipare le errate idee popolari
I pazienti minorenni (e di solito anche i loro genitori) sostengono delle errate idee comuni circa l’acne che devono essere respinte prima di iniziare il trattamento. L’acne non deriva da cattivi comportamenti, né si tratta di un malattia dovuta a scarsa igiene. L’acne non ha nulla a che fare con la mancanza di pulizia. Il punto nero del comedone è costituito da sebo ossidato, non da sporco, e non può essere rimosso strofinando. Un lavaggio vigoroso può in realtà far peggiorare le cose.
L' alimentazione non ha mai mostrato avere un grande effetto sull’acne. Inoltre il paziente ha bisogno di comprendere che il trattamento topico previene nuove lesioni, non elimina quelle già formate. Perciò il trattamento deve essere applicato fedelmente a tutta la cute che può essere affetta, non solo sulle lesioni visibili.
· I regimi terapeutici dovrebbero essere semplici
Molti medici sembrano essere tentati di usare almeno cinque o sei trattamenti. L’autore ritiene che la maggior parte dell’acne può essere trattata con due, al massimo tre, farmaci per volta. La mancata risposta ad un trattamento entro quattro-otto settimane, dovrebbe condurre ad un sostanziale cambiamento del trattamento, non alla semplice aggiunta di un altro preparato. Oltre ad aumentare la spesa con scarso beneficio, i trattamenti complessi sono usualmente più irritanti, e presentano problemi di compliance.
1. Acnecomedonica
L’acne non infiammatoria è la forma più leggera della malattia, ma può essere la più difficile da trattare. I comedoni sono di solito fermamente posizionati nel follicolo, e se non trattati possono manifestarsi senza alcun grado di aggressività. La tretinoina, l’isotretinoina, l’adapalene e il tazarotene sono retinoidi topici che, se applicati tutti i giorni, inibiscono la formazione dei comedoni, e di solito risolvono ogni grave forma di acne comedonica in pochi mesi. L’unico effetto collaterale maggiore è l’irritazione, che è maggiore dopo poche settimane, ma per questa irritazione di solito è sufficiente una semplice idratazione. Data l’intrinseca irritabilità della loro pelle, i soggetti atopici possono non tollerare i retinoidi anche viene fatto un adeguato trattamento idratante.
L’acido azelaico è un acido dicarbossilico con modesti effetti antibatterici e comedolitici. È la preparazione meno irritante. L’effetto collaterale della ipopigmentazione può essere desiderabile in alcuni pazienti: nei pazienti di carnagione scura l’infiammazione può esitare in iperpigmentazione che può persistere per settimane o mesi.

2. Acneinfiammatoria
· Trattamentotopico
La forma lieve di acne papulo-pustoloso raramente dà esiti cicatriziali e risponde tipicamente ad un aggressivo trattamento topico applicato due volte al dì. Di solito si prescrivono due farmaci –un antibatterico ed un comedolitico. Il Benzoil perossido 2,5-10% è estremamente attivo sul P. acnes. Il suo svantaggio maggiore è l’irritazione che può essere ridotta al minimo usando concentrazioni più basse in un veicolo cremoso. L’eritrocina e la clindamicina topiche sono disponibili come soluzioni alcoliche, lozioni, creme e gel, tutte egualmente efficaci. Una combinazione di clindamicina e benzoil perossido in gel è superiore al solo antibiotico topico. L’acido azelaico in crema al 20% è anche un efficace alternativa alle preparazioni topiche di macrolide.
E' stata segnalata l’acquisizione di antibiotico-resistenza da parte del P. acnes durante il trattamento, più spesso con la clindamicina o l’eritrocina topica, e l’autore trova che nessuno di questi due farmaci è utile se non è combinato con il benzoil perossido. Quando si sospetta una resistenza non c’è bisogno di eseguire colture o test di sensibilità. La mancata risposta al trattamento entro otto settimane dovrebbe indurre automaticamente a cambiare il trattamento. Altre opzioni per il P. acnes resistente sono gli antibiotici e l’isotretinoina orale.
· Trattamentoorale
Antibiotici
L’acne resistente al trattamento topico, o che si manifesta in forma cicatriziale o nodulare, richiede l’uso di antibiotici orali. Molti degli antibiotici utili nell’acne hanno anche un’attività anti-infiammatoria, che è quasi altrettanto importante dell’effetto sul P. acnes stesso. L’eritromicina per os è stato un comune trattamento per l’acne, ma l’insorgere di resistenze ne ha grandemente ridotto l’utilità. Molti medici preferiscono iniziare con tetraciclina 1g/die in dosi frazionate. L’autore trova che spesso ciò sia insufficiente, e di solito inizia con doxiciclina o minociclina alla dose di 75-200mg/die. Dosi minori possono essere utili per il trattamento di mantenimento. La resistenza acquisita alla doxiciclina o alla minociclina è meno comune di quella all’eritromicina, ma è comunque una preoccupazione, e l’uso di questi farmaci dovrebbe essere limitato a quei pazienti che realmente ne necessitano. I pazienti vengono istruiti ad assumere il farmaco con il cibo; dovrebbero essere avvertiti che possono più facilmente scottarsi al sole. Raramente una sindrome da ipersensibilità (dall’orticaria al lupus da farmaci) può essere causata dalla minociclina. Nella gran maggioranza dei pazienti, gli antibiotici orali possono essere continuati per mesi o anni con scarsa preoccupazione, la sicurezza nell’uso di questi farmaci è registrata da decadi.
Se non possono essere usate la minociclina o la doxiciclina, le alternative comprendono il co-trimoxazolo e la ciprofloxacina. Il rischio di resistenza acquisita con questi farmaci non è stato studiato nel lungo periodo, ma è ovviamente una preoccupazione, e l’uso di questi farmaci dovrebbe essere ridotto al minimo. Generalmente le penicilline e le cefalosporine non sono molto efficaci nel trattamento dell’acne.
Poiché tutta l’acne inizia con “l’inzeppamento” follicolare, si deve associare al trattamento con antibiotici orali un trattamento comedolitico topico, come la tretinoina, il tazarotene, o l’adapalene, e molti pazienti traggono grande beneficio da tale associazione. Anche con una terapia di combinazione il medico non si dovrebbe aspettare di vedere un miglioramento massimale prima di 6-8 settimane. Quando l’acne del paziente è controllata ad un livello soddisfacente, il trattamento di mantenimento dovrebbe essere intrapreso. Il trattamento topico con retinoidi o benzoil-perossido è spesso sufficiente per un controllo a lungo termine.
Trattamentoormonale
Le donne affette da mascolinizzazione hanno una più alta incidenza di acne, ma è sbagliato concludere che le donne con l’acne abbiano tutte uno squilibrio ormonale. In realtà, i livelli di androgeni non si correlano con la severità della malattia nei pazienti affetti da acne. L’acne resistente al trattamento, specie nelle donne con cicli irregolari, dovrebbe essere studiato con almeno il dosaggio del testosterone totale e libero, e del deidroepiandrosterone solfato (DEHA-S). Se questi livelli sono aumentati si possono intraprendere 4 approcci:
1. soppressione con basse dosi di corticosteroidi orali;
2. contraccezioneorale;
3. ciproteroneacetato;
4. spironolattone.
Isotretinoina
L’isotretinoina rivoluzionò il trattamento dell’acne severa circa 20 anni fa. È un retinoide sintetico che inibisce la differenziazione delle ghiandole sebacee, corregge il difetto di cheratinizzazione nel follicolo, ed ha anche una certa attività anti-infiammatoria. La sua indicazione principale è l’acne nodulare severa, ma viene usato comunemente anche per l’acne resistente al trattamento antibiotico. Gli effetti collaterali sono per lo più dose-correlati, e non sempre banali. Molti pazienti si lamentano di secchezza della pelle, delle labbra e degli occhi. Nella stagione asciutta è comune osservare epistassi e leggere eruzioni di dermatite atopica indotta dal farmaco. Circa un terzo dei pazienti mostra aumentati livelli di trigliceridi durante il primo mese di trattamento. Di solito modificando la dieta o riducendo il dosaggio si evita che i trigliceridi aumentino troppo. L’assottigliamento dei capelli non è comune ma può essere di grande stress per il paziente. Raramente i pazienti si lamentano di mialgie mentre assumono l’isotretinoina, e mostrano un sostanziale aumento dei livelli sierici delle aminotrasferasi muscolari. Tipicamente questi pazienti si sottopongono a vigorosi esercizi. Poiché raramente i medici chiedono il dosaggio della creatin-chinasi, spesso viene scorrettamente diagnosticata una epatite da farmaco. La riduzione dell’esercizio fisico e la riduzione di dosaggio del farmaco di solito risolve il problema. La depressione psichica è un raro effetto collaterale dell’isotretinoina, ma un convincente legame con il farmaco non è stato documentato. Una diminuita visione notturna può essere documentata, ma raramente è notata dai pazienti. Infine i pazienti con lesioni severamente infiammate, specialmente del torace e della schiena, possono avere un aggravamento importante della malattia, con disturbi sistemici simili a quelli visti nell’acne fulminante. Il prednisone 20-40 mg/die, in associazione con basse dosi iniziali di isotretinoina è indicato in questi pazienti.
Il più importante effetto collaterale dell’isotretinoina è la teratogenicità. Una contraccezione efficace è necessaria per tutte le donne che assumono il farmaco, e dovrebbe essere continuata per un periodo mestruale oltre il

termine del trattamento. Dopo un ciclo di isotretinoina, la fertilità e lo sviluppo fetale ritornano normali una volta che i livelli plasmatici di isotretinoina sono tornati nella norma. Non ci sono effetti deleteri conosciuti sulla fertilità maschile.

I pazienti dovrebbero essere monitorizzati routinariamente. I test preliminari dovrebbero comprendere il profilo lipidico, le aminotrasferasi, l’emocromocitometrico completo, e nelle donne due test di gravidanza negativi. Dopo un mese questi test dovrebbero essere ripetuti. Se i risultati sono normali e non c’è incremento della dose di isotretinoina, sarà necessario ripetere ogni mese solo il test di gravidanza.

Il dosaggio corretto dell’isotretinoina è controverso. L’autore preferisce usare 1 mg/Kg/die. Dosaggi più bassi spesso richiedono una durata del trattamento più lunga dei 5-6 mesi standard, ed hanno un tasso di fallimento a lungo termine più alto.

· Acne e gravidanza

L’eritromicina, sia topica che orale, è sicura in gravidanza, sebbene spesso mal tollerata in pazienti il cui sfintere esofageo inferiore è già rilassato dalla gravidanza. Il benzoil-perossido si decompone rapidamente in acido benzoico e perossido di idrogeno, ed è sicuro. La tretinoina topicain gravidanza è teoricamente sicura poiché i livelli circolanti di vitamina A non cambiano con il trattamento topico. Comunque molti medici evitano il suo uso fin dopo il parto. Non è stato osservato un aumento nelle anormalità fetali i donne che usavano la tretinoina topica durante la gravidanza.

Commento: una prospettiva di trattamento dell'acne in sede di assistenza primaria nel Regno Unito. BMJ volume 325, 31 AUG 2002, pag. 478-479; www.bmj.com

Non esistono linee guida nazionali nel trattamento dell'acne nel Regno Unito, sebbene alcuni ne confidino, e le autorità sanitarie locali talora ne abbiano. Il British National Formulary e il MeReC Bulletin forniscono alcune informazioni e il National Institute for Clinical Excellence fornisce suggerimenti in riferimento soprattutto alle cure di secondo livello. Poiché il microcomedone è il precursore di molte lesioni acneiche, è ragionevole introdurre nel trattamento un retinoide topico (o un farmaco simil-retinoide come l'Adapalene). Tali farmaci riducono la formazione dei comedoni. I retinoidi dovrebbero essere usati precocemente, e continuati attraverso la maggior parte del programma di trattamento. Un retinoide topico può essere usato nel pomeriggio ed un agente antibatterico al mattino. È importante enfasizzare il beneficio del benzoil-perossido, che può invertire i crescenti problemi di resistenza del Propionibacter acnes. Il benzoil perossido può essere usato in combinazione con gli antibiotici topici e sistemici, o durante l'interruzione del trattamento antibiotico.

Concordiamo che quando è necessario un antibiotico la prima scelta sia l'ossitetraciclina. Preparati più costosi non hanno dimostrato di essere più efficaci. Come farmaco di seconda scelta la minociclina è una valida opzione. I medici generalisti dovrebbero essere consapevoli dei possibili effetti collaterali, soprattutto del Lupus indotto da farmaci.

I pazienti dovrebbero essere avvertiti che non si devono aspettare altro che piccoli miglioramenti durante il primo mese, dopo di che potrebbero avere un miglioramento del 20% ogni mese successivo. Dopo aver ottenuto con successo il controllo della malattia, è essenziale proseguire con una terapia di mantenimento topica. Gli antibiotici orali dovrebbero essere reintrodotti in caso di ricaduta.

Alle donne affette da acne, che necessitano di una contraccezione farmacologica per ragioni ginecologiche, viene spesso prescritto il ciproterone acetato con estrogeno associato ed il trattamento topico. L'isotretinoina orale è altamente efficace nel trattamento dell'acne, ma nel Regno Unito può essere prescritto solo a livello specialistico a causa della sua teratogenicità e per il rischio di effetti avversi di tipo psichiatrico. Negli USA è molto diffusa la prescrizione di contraccettivi ed isotretinoina orale. Nel Regno Unito non vi sono ancora linee guida. L'idea di prescrivere l'isotretinoina orale ad un livello più ampio è ancora oggetto di controversia. Se più medici generalisti con interessi dermatologici fossero capaci di gestire la prescrizione di isotretinoina, si potrebbero ridurre i tempi di attesa per le cure di secondo livello. In ogni caso, ogni piccolo cambiamento nel limite alla prescrizione di isotretinoina potrebbe avere importanti implicazioni finanziarie per il servizio sanitario nazionale.

_____

i Indicazione non approvata in Italia (n.d.t.)

Fonte: BMJ volume 325, 31 AUG 2002, pag. 475-478