

Eziopatogenesi dell'acne

Vincenzo Bettoli

Responsabile "Ambulatorio Acne e Dermatosi Correlate", Dipartimento di Medicina Clinica e Specialistica – Sezione di Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

L'acne è una dermatosi cronica recidivante, multifattoriale la quale si manifesta tipicamente in età adolescenziale con elementi cutanei non infiammatori, comedoni aperti e chiusi ed infiammatori, papule, pustole e noduli, localizzati nelle aree seborroiche di volto, tronco e torace.

Le conoscenze sulle modalità di sviluppo e di progressione delle lesioni acneiche sono significativamente aumentate negli ultimi anni. Una caratterizzazione più precisa del ruolo giocato dai singoli eventi biologici che intervengono nella formazione di comedoni, papule, pustole e noduli e nelle loro complesse interconnessioni ha permesso di ridefinire alcuni aspetti dell'approccio terapeutico all'acne. Ne sono esempio l'aumentato utilizzo di retinoidi topici e benzoile perossido, le ridotte prescrizioni di antibiotici, sia topici che sistemici in monoterapia e l'accresciuto interesse per le molecole con attività prettamente antinfiammatoria. Tuttavia, se alcuni aspetti appaiono più chiari molti altri rimangono velati di grigio e la piena comprensione della patogenesi dell'acne appare essere ancora lontana.

In base alle conoscenze attuali gli eventi biologici riconosciuti come determinanti nella formazione delle lesioni acneiche sono:

1. occlusione dello sbocco cutaneo del follicolo pilo-sebaceo;
2. iperattività ed iperresponsività della ghiandola sebacea;
3. iperattività pro-infiammatoria del *Propionibacterium acnes*;
4. infiammazione intra- e perifollicolare.

Alla predisposizione genetica individuale è riconosciuto un ruolo determinante.

Esistono tre tipologie diverse di follicoli pilo-sebacei, ciascuno con caratteristiche anatomiche e biologiche peculiari. Solo uno di questi è predisposto allo sviluppo di acne ed è quello che mostra un pelo molto piccolo, appena abbozzato e ghiandola sebacea di grandi dimensioni (Fig. 1).

1. Occlusione dello sbocco cutaneo del follicolo pilo-sebaceo con formazione del comedone

La fase iniziale dello sviluppo delle lesioni acneiche consiste nell'ostruzione dello sbocco del follicolo pilo-sebaceo alla superficie cutanea (Fig. 2a/b). Gli strati di cellule che costituiscono il rivestimento interno delle pareti del canale follicolare diventano più numerosi e sovrapponendosi gli uni agli altri, riducono l'apertura del dotto fino ad occluderlo. Sono gli androgeni, attraverso i loro recettori presenti sui cheratinociti, gli acidi grassi ed i lipoperossidi contenuti nel sebo, sostanze ad azione proinfiammatoria quali l'IL1-alfa e la ridotta concentrazione di acido linoleico alcuni dei fattori responsabili della iperproliferazione dei cheratinociti del dotto e del loro ridotto distacco dalle pareti. L'occlusione del dotto del follicolo pilo-sebaceo alla sua estremità esterna si traduce clinicamente nella formazione del microcomedone, punto nero in miniatura, di dimensioni così ridotte da non poter essere osservato senza l'ausilio di un ingrandimento. Nei casi in cui il processo prosegue il

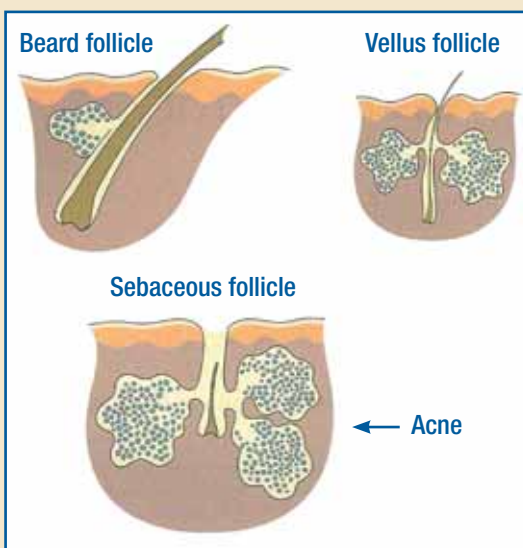


Figura 1

Tipi di follicoli pilo-sebacei (da Cunliffe e Gollnick, 2001, mod.).

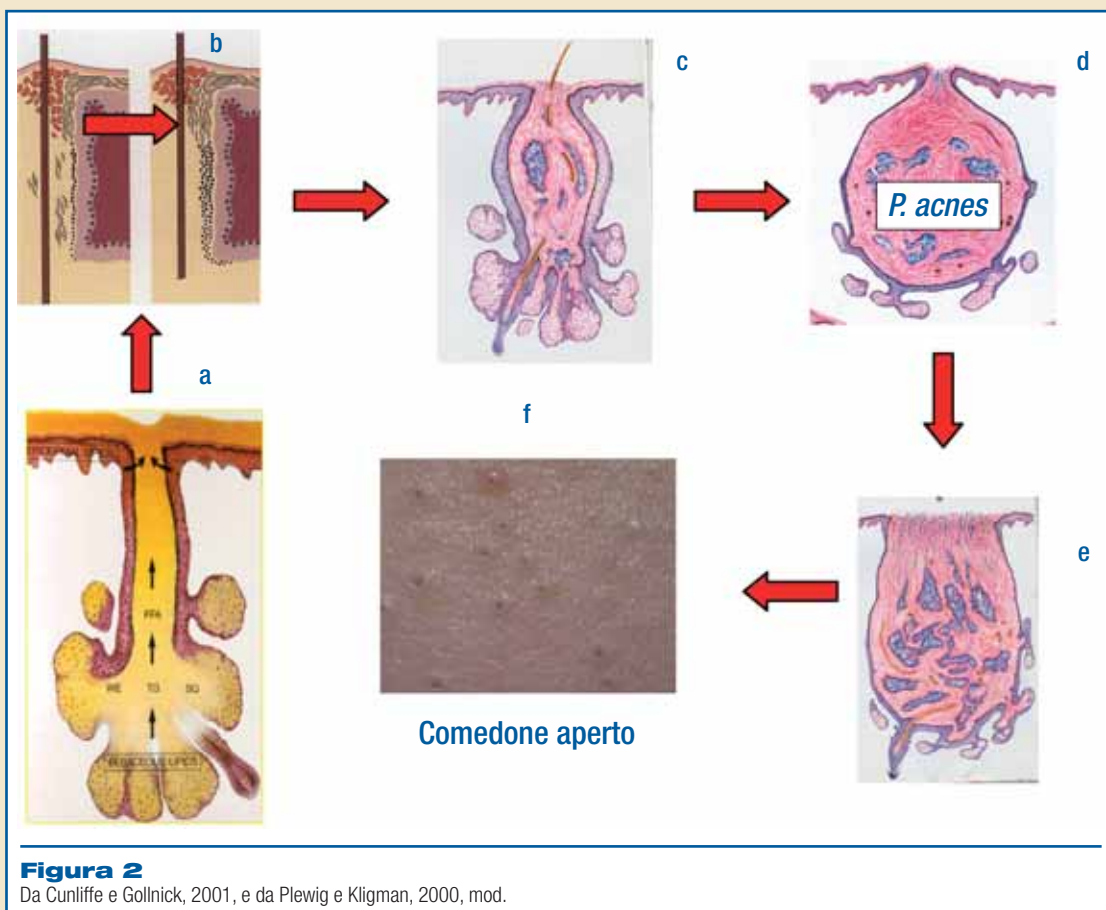


Figura 2

Da Cunliffe e Gollnick, 2001, e da Plewig e Kligman, 2000, mod.

suo corso le dimensioni del microcomedone aumentano fino a trasformarsi in comedone aperto (punto nero) o comedone chiuso (punto bianco o microcisti) entrambi facilmente apprezzabili ad occhio nudo (Fig. 2 c-f).

2. Iperattività ed iperresponsività della ghiandola sebacea a vari stimoli con iperproduzione di sebo e di sostanze ad attività pro-infiammatoria

Le ghiandole sebacee dei soggetti acneici sono molto più attive rispetto a quelle dei non acneici. Infatti, nelle ghiandole sebacee degli acneici, la sensibilità all'azione degli androgeni, testosterone e diidrotestosterone in testa, il numero e l'attività dei recettori cellulari per vari altri ormoni, vitamine, farmaci, neuromodulatori, ecc., e la risposta alle sollecitazioni di tali recettori con produzione di sostanze ad attività pro-infiammatoria, sono molto più marcate. L'immagine di una ghiandola sebacea unicamente deputata alla produzione di sebo è da ritenere obsoleta. In base alle recenti scoperte il sebocita appare invece essere una cellula proteiforme in grado di

svolgere numerose attività e di regolare svariati effetti biologici.

Accanto alla produzione di sebo questa cellula esprime la capacità di liberare sostanze ad attività pro-infiammatoria che concorrono allo sviluppo di papule, pustole e noduli. Nel corso degli ultimi anni le scoperte di nuovi recettori, sia di superficie che nucleari, presenti sui sebociti si sono succedute con sorprendente rapidità. Fra i vari recettori osservati è interessante ricordare quelli specifici per il *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), ormone parte focale del sistema ipotalamo-ipofisi-Surrene, e quelli per altri neuromodulatori come la Sostanza P, prodotta dalle terminazioni nervose periferiche localizzate intorno alle ghiandole sebacee. Di tali neuromodulatori, CRH e Sostanza P, è stato dimostrato il ruolo nelle risposte cutanee allo stress. L'attivazione di tali sistemi da parte di eventi stressanti, ad origine sia locale che sistemica, induce la liberazione di citochine e linfocine pro-infiammatorie ed una iperproduzione di sebo con conseguente possibile comparsa o peggioramento dell'acne. Questi studi hanno permesso di aumentare la conoscenza, a livello biochimico-farmacologico, sui rapporti esistenti tra stress e acne. La corposa produzione di sebo, bloccata nella fase di

uscita verso l'esterno dall'occlusione dello sbocco cutaneo del follicolo pilosebaceo, è responsabile della progressiva dilatazione delle pareti del dotto fino al loro sfiancamento ed alla conseguente rottura (Fig.2 c-e). Il contenuto del dotto, costituito principalmente da sebo, cheratina e batteri, si riversa nel derma circostante con ulteriore incremento della spinta pro-infiammatoria.

È da tempo noto come la ghiandola sebacea sia in grado di produrre colesterolo a partire dall'acetato. È frutto di studi recenti la scoperta che il sebocita possiede al suo interno tutto il corredo enzimatico necessario per produrre autonomamente ormoni maschili a partire dal colesterolo. L'attività della ghiandola sebacea non è quindi regolata unicamente dagli androgeni ematici ma anche da quelli prodotti al suo interno.

Si è osservato che alcuni lipidi assunti con la dieta possono influenzare, in certe condizioni e comunque in modo limitato, la produzione di sebo. Tale influenza si concretizza solo in termini qualitativi, con una modifica della composizione dei lipidi sebacei. D'altro canto non c'è prova che questo possa peggiorare il quadro clinico dell'acne.

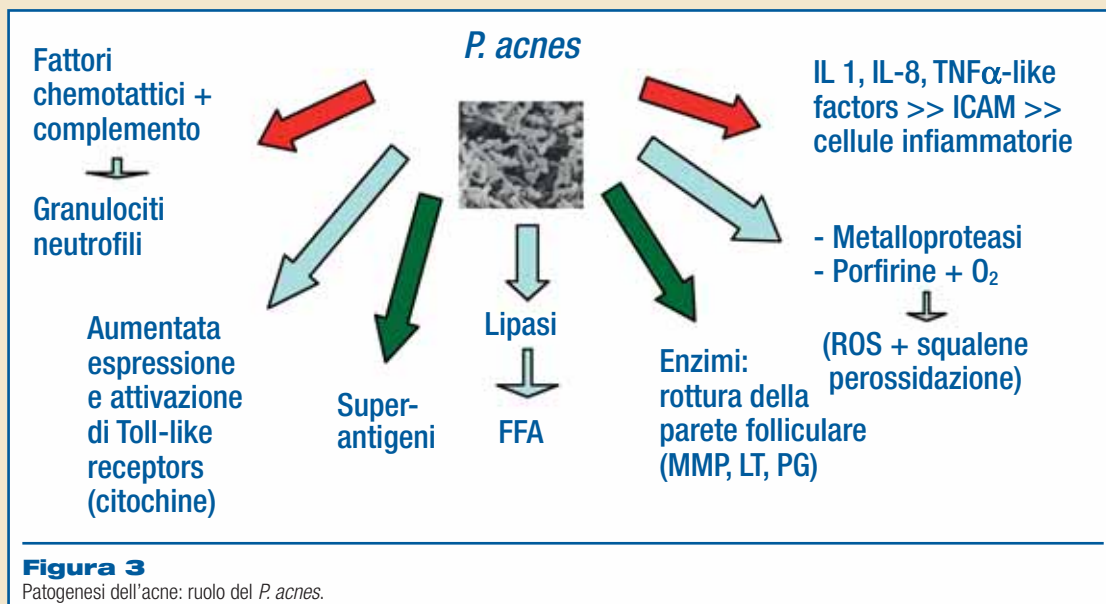
Non sono disponibili dati a dimostrazione del fatto che una dieta ricca di lipidi aumenti la quantità di sebo prodotta dalla ghiandola sebacea. Un ruolo diverso si sospetta possa essere giocato dal latte scremato assunto con la dieta. Attraverso la secrezione di insulina e di *Insulin-like Growth Factor I* (IGF-1) il latte indurrebbe uno stimolo anabolico ed iperandrogenico predisponente all'acne. Con grande sollievo dei golosi il cioccolato è scagionato, non essendo presenti dati a sostegno di un suo ruolo nel determinismo dell'acne. In tema di rapporti tra componenti della dieta e acne va rilevato che sono a disposizione vari dati teorici ma limitati riscontri clinici attendibili.

3. Iperattività pro-infiammatoria del *Propionibacterium acnes*

All'interno del dotto di tutti i follicoli pilo-sebacei, frammisto al sebo, prolifera un batterio gram-positivo che predilige l'anaerobiosi, conosciuto con il nome di *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) (Fig. 2d). Questo accade sia in aree di cute con acne di soggetti acneici che nella cute di soggetti non acneici. Il *P. acnes* è parte della flora commensale presente sulla cute dell'uomo e abitualmente non agisce come patogeno, tuttavia in certi casi si comporta in modo anomalo. Può infatti indurre infiammazione e quindi acne in soggetti predisposti. Inoltre, può agire come agente eziologico di patologie infettive sistemiche quali peritoniti ed endocarditi, abitualmente in soggetti che versano in scadenti condizioni generali.

Il blocco del deflusso nel dotto del follicolo crea un microambiente con abbondanti quantità di sebo ed una ridotta tensione di ossigeno, condizioni ideali per la crescita e la vitalità del *P. acnes*.

Questo batterio è noto per essere uno dei principali induttori di infiammazione nell'acne, agendo attraverso svariati meccanismi quali liberazione di fattori chemotattici per cellule dell'infiammazione come i granulociti neutrofili, l'attivazione dei *Toll-like receptors 2* e *4*, un effetto superantigene-like, liberazione di lipasi e produzione di acidi grassi liberi, lipoperossidazione, produzione di porfirine, ROS e di sostanze similari a metalloproteasi, leucotrieni e prostaglandine, in grado di concorrere al danneggiamento della parete del follicolo fino alla rottura, oltre ad indurre direttamente ipercheratosi infundibolare ed ipersecrezione di sebo (Fig. 3).



Nelle aree di cute affette da acne il numero di *P. acnes* presenti nei singoli follicoli in cui si sviluppano papule, pustole e noduli non varia significativamente da quello dei follicoli inattivi. Se ne desume che sia determinante non tanto il numero quanto il potenziale pro-infiammatorio del singolo ceppo batterico.

Ne è conferma il fatto che la gravità delle lesioni acneiche non è correlata al numero dei *P. acnes* contenuti nel follicolo.

Gli antibiotici, sia topici che sistemici, costituiscono un punto focale nella terapia dell'acne. Il razionale del loro utilizzo è legato sia all'effetto antibatterico che all'effetto antinfiammatorio diretto. Purtroppo non sono disponibili dati che chiariscano quale dei due sia preponderante.

Ridurre il numero di *P. acnes* risulta comunque terapeuticamente vantaggioso.

La crescita di ceppi di *P. acnes* resistenti agli antibiotici utilizzati nell'acne è un fenomeno ben noto.

Nei vari follicoli pilo-sebacei si ritrovano, in percentuale variabile, a seconda dei casi ed in tempi diversi, ceppi di *P. acnes* resistenti e ceppi sensibili agli antibiotici. Se si sviluppano ceppi di *P. acnes* resistenti ad un antibiotico la sua efficacia terapeutica si riduce.

Nei pazienti acneici afferenti all'"Ambulatorio Acne" della Sezione di Dermatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, il *P. acnes* ha mostrato elevati livelli di resistenza all'eritromicina e quindi anche a tutti gli altri macrolidi, utilizzati sia per uso topico che sistemico.

In misura minore si è sviluppata resistenza alla clindamicina, utilizzata esclusivamente per via topica.

Curiosamente, non sono presenti resistenze alle tetraciline, impiegate solo per uso sistemico, probabilmente perché i tempi di utilizzo sono sempre stati relativamente brevi, mai superiori ai tre mesi. Se il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è cresciuto rapidamente nel passato, ultimamente, quantomeno nei nostri pazienti, il processo appare rallentato. Supponiamo sia la conseguenza di una politica di utilizzo degli antibiotici nell'acne più accorta, associata ad un uso maggiore di benzoile perossido.

Negli ultimi tempi la ricerca si è orientata verso lo sviluppo di vaccini anti-acne. Il bersaglio dei vaccini è costituito dalle molecole che permettono al *P. acnes* di estrinsecare i suoi effetti patologici quali la sialidasi ed i TLRs. Bloccando tali fattori si inibisce l'attività del batterio.

4. Infiammazione con formazione di papule, pustole e noduli

Perché si concretizzi lo sviluppo delle lesioni acneiche necessita che allo stimolo pro-infiammatorio promosso da ormoni, vitamine, lipidi sebacei, stress, *P. acnes*, ecc., corrisponda una reazione infiammatoria adeguata

da parte dell'ospite/paziente. In caso contrario se le sollecitazioni pro-infiammatorie non sono seguite da tale reazione non compariranno papule, pustole e noduli.

Da quanto precedentemente detto appare chiaro come l'acne sia un classico esempio di dermatosi infiammatoria che si esprime con una fase iniziale di *induzione*, una *fase acuta* ed una fase finale di *riparazione*.

Fase di induzione

La fase di induzione è caratterizzata dall'entrata in gioco di fattori di stimolo pro-infiammatorio, i quali a loro volta innescano una reazione a catena a crescita esponenziale che coinvolge sostanze solubili come ad esempio interleuchine e citochine, o strutture cellulari come granulociti neutrofili e linfomonociti.

Fase acuta

Nella fase acuta il loro potenziale si traduce clinicamente nella formazione delle lesioni tipiche dell'acne. Il corrispettivo istologico è in primis un infiltrato infiammatorio dermico linfomonocitario perfollicolare, che corrisponde in termini clinici alla papula, rilevatezza cutanea di diametro < 5 mm, infiltrata alla palpazione, di colorito rosso vivo.

In momenti successivi, richiamati da fattori chemiotattici specifici, intervengono anche i granulociti neutrofili, cellule dell'infiammazione che danno corpo ad un materiale di consistenza pastosa, colorito giallo-cereo di aspetto purulento che si localizza sulla sommità della papula identificando la morfologia tipica della pustola, meglio nota con il termine più popolare di foruncolo (Fig. 4). Quando la fase acuta del processo infiammatorio è molto intensa e prolungata nel tempo si assiste ad un ingrandimento della lesione che, superando il diametro di 0,5-1 cm assume l'identità del nodulo. L'infiammazione è regolata anche dal coinvolgimento del sistema immunitario il quale mette in campo sia la risposta specifica che quella innata. Quest'ultima si esprime, tra l'altro, con l'azione di peptidi antimicrobici, linfociti NK, complemento, *Toll-like receptors*.

Fase di riparazione

La fase finale è quella della riparazione. Nel momento in cui la spinta infiammatoria si esaurisce papule, pustole e noduli lentamente regrediscono. La loro involuzione può seguire due direzioni:

1. *restituito ad integrum*: la cute ritorna come era in origine, prima della burrasca infiammatoria, senza lasciare alcun segno dell'accaduto;
2. formazione di esiti cicatriziali, atrofici o ipertrofici. Il manifestarsi delle cicatrici è subordinato ad una serie di eventi, tra i quali si distinguono intensità e

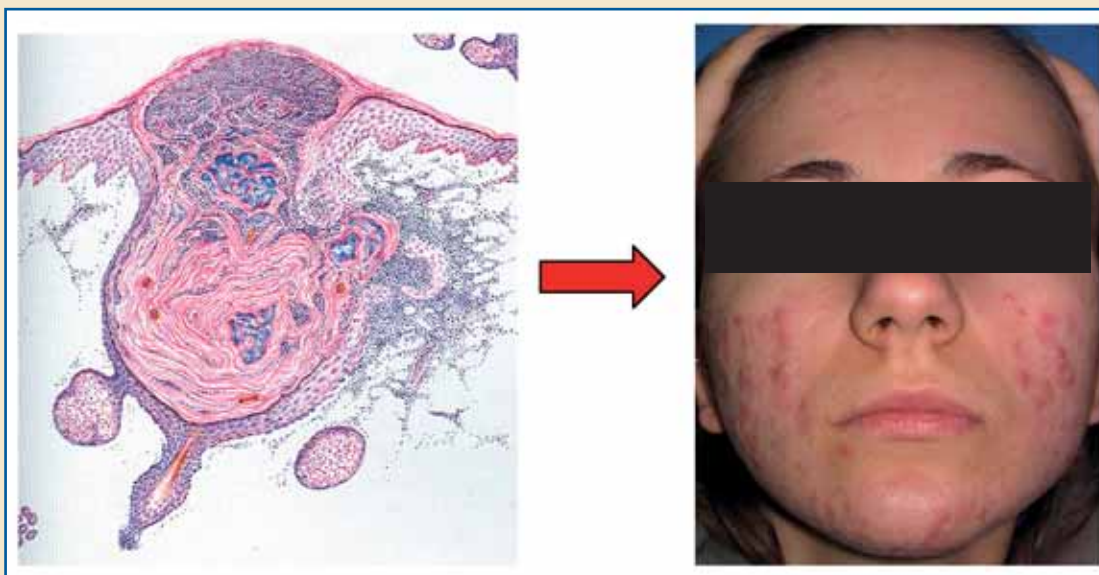


Figura 4

Aspetti clinici ed istologici delle lesioni infiammatorie dell'acne.

durata dell'infiammazione, ma soprattutto il potenziale di riparazione tissutale del singolo individuo, processo regolato geneticamente. L'alterazione cutanea cicatriziale è la conseguenza di un disequilibrio tra danneggiamento tissutale, secondario all'infiammazione e riparazione inappropriata, insuf-

ficiente nel caso di cicatrici atrofiche ed eccessiva nel caso di cicatrici ipertrofiche. La neoformazione di collagene è controllata da enzimi specifici tra i quali spiccano per importanza le metalloproteasi.

Un interessante studio ha dimostrato di recente come l'infiammazione possa essere presente intorno al folli-

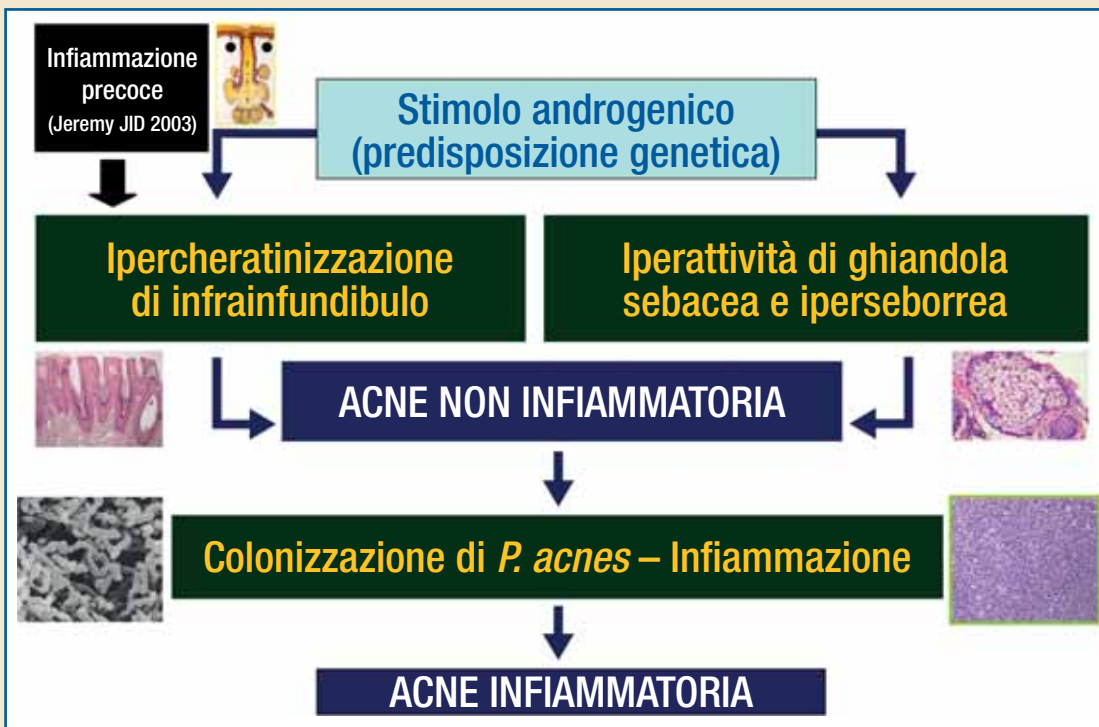


Figura 5

Sequenza degli eventi patogenetici dell'acne.

Dossier Acne

colo prima della comparsa dei micromedoni e potenzialmente essere la causa della loro formazione.

Questo assunto, che richiede necessariamente una ulteriore verifica, modificherebbe il concetto che storicamente vede l'infiammazione, come ultimo tassello della sequenza di eventi che conduce all'acne (Fig. 5). L'infiammazione sembra quindi poter giocare un ruolo determinante nelle fasi precoci della formazione delle lesioni acneiche, come promotore iniziale del processo biologico che si materializza con la formazione di "foruncoli" e "punti neri" (Fig. 6).

- 1) Ipercheratinizzazione del follicolo pilo-sebaceo
- 2) Iperattività della ghiandola sebacea
- 3) Iperattività del *P. acnes*
- 4) Infiammazione

Figura 6

Fattori patogenetici nell'acne.

Un risvolto pratico di estrema importanza consiste nel fatto che per prevenire la comparsa delle lesioni acneiche è necessario un farmaco che possieda contemporaneamente un effetto sia anti-comedogeno che anti-infiammatorio, quale si può osservare in alcuni retinoidi topici.

Evoluzione naturale dell'acne

L'evoluzione naturale di un singolo elemento acneico è limitata ad un periodo medio di 3-5 settimane. Esauritasi la spinta pro-infiammatoria la lesione cutanea, che si tratti di papula, pustola o nodulo, regredisce e, preceduti da una fase pigmentata di durata variabile da 1 a 6 mesi circa, i segni della sua presenza svaniscono completamente.

Una nuovo ciclo biologico si riattiverà nelle vicinanze ed una nuova lesione acneica apparirà a livello di un follicolo pilo-sebaceo vicino in una successione incalzante sino a quando gli stimoli pro-infiammatori continueranno.

Appare quindi chiaro come l'acne sia caratterizzata da una sequenza di comparsa e scomparsa di nuove lesioni cutanee ciascuna con durata limitata nel tempo. Da questo quadro deriva un assioma della terapia dell'acne: la terapia topica deve essere applicata su tutta l'area cutanea affetta dall'acne. Applicare i topici unicamente sulle singole lesioni riduce solo la durata di quell'elemento senza prevenire la comparsa dei nuovi rendendo quindi inefficace l'intervento terapeutico.

Ruolo della genetica nello sviluppo dell'acne

La genetica riveste un ruolo di fondamentale importanza nell'acne. È per una predisposizione genetica che i soggetti che sviluppano acne, a differenza di quelli che non la sviluppano, possiedono recettori più numerosi e più responsivi agli stimoli attivi sulle cellule del dotto del follicolo pilo-sebaceo e sui sebociti, un *P. acnes* più attivo ed una intensa risposta di ritorno agli stimoli pro-infiammatori.

L'acne in una percentuale elevata di casi regredisce spontaneamente all'età di 20-25 anni. Non è chiaro perché questo accada ma si suppone che in qualche modo questo possa essere correlato alla riduzione dell'attività del deidroepiandrosterone (DHEA) e dell'*Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1).

Bibliografia di riferimento

- Cunliffe WJ, Gollnick H. *Acne diagnosis and management*. London, England: Martin Dunitz Ltd 2001.
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, et al. *Comedo-genesis some new aetiological, clinical and therapeutic strategies*. Br J Dermatol 2000;142:1084-91.
- Kurokawa I, Danby FW, Qiang J, et al. *New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment*. Experimental Dermatology 2009: 1-12.
- Plewig G, Kligman A. *Acne and rosacea*. 3rd, Completely Revised and Enlarged Edition. Berlin: Springer 2000.
- Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. *What is the pathogenesis of acne?* Experimental Dermatology 2005;14:143-52.