

Anno XX, N. 6, settembre 2019

COLLECTIONS

Casi clinici

Acne

Opzioni topiche per il trattamento

COLLECTIONS

Anno XX, N. 6, settembre 2019

Acne

Opzioni topiche per il trattamento

Casi clinici

Mauro Barbareschi

Vincenzo Bettoli

Gabriella Fabbrocini, Marianna Donnarumma, Chiara Blasio

ISBN 978-88-6756-498-9

ISSN 2035-3812

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/collections/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del tribunale di Milano n. 371 del 21 maggio 1999.

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo.

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2019 da Porpora Group S.r.l. – Rodano Millepini (MI).
Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

La presente copia della rivista è ceduta a titolo gratuito da



GALITZZ500153

Acne

Opzioni topiche per il trattamento

Casi clinici

Indice

Introduzione	2
Trattamento dell'acne infiammatoria mediante una combinazione fissa di adapalene 0,3%/benzoil perossido 2,5% Mauro Barbareschi	5
Un caso di acne dell'adulto a rapida evoluzione trattato con la combinazione fissa di adapalene 0,3% + benzoil perossido 2,5% e limeciclina Vincenzo Bettoli	8
Adapalene-benzoil perossido (0,3-2,5%) nel trattamento di acne moderata-grave resistente ad altri trattamenti Gabriella Fabbrocini, Marianna Donnarumma, Chiara Blasio	11

Introduzione

L'acne è una dermatosi molto comune, con prevalenza vicina all'80% in età puberale e insorgenza nella maggior parte dei casi a 12-13 anni nelle femmine e 14-15 anni nei maschi^[1].

La patogenesi è multifattoriale, con presenza di elementi geneticamente determinati che influenzano la risposta agli stimoli^[2]; tra questi ultimi sono predominanti gli ormoni androgeni, il *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*), le modificazioni della composizione del sebo e alcuni neuromediatori.

Da un punto di vista istopatologico l'acne è attualmente considerata una malattia infiammatoria fin dal suo esordio, nonostante clinicamente venga descritta una prima fase non infiammatoria.

Il quadro clinico è tipicamente polimorfo. Le lesioni cliniche acneiche non infiammatorie, chiamate comedoni, si suddividono in tre tipologie: microcomedone, comedone aperto e comedone chiuso^[2-4].

Il microcomedone è l'entità anatomica che precede la formazione del comedone. I comedoni precedono sempre lo sviluppo di papule, pustole e noduli. La morfologia delle lesioni infiammatorie dipende dall'entità e dalla localizzazione dell'infiltrato infiammatorio nel derma. Le papule sono lesioni rilevate, eritematose e di diametro inferiore a 5 mm. Le pustole si distinguono dalle papule per il colorito giallastro della parte centrale dovuto alla formazione di materiale purulento^[2-4].

I noduli sono elementi infiltrati di maggiori dimensioni rispetto a papule e pustole, più frequentemente osservati nei pazienti di sesso maschile. Tra due o più noduli si possono creare delle connessioni fistolose profonde con esiti fibrotico-cicatriziali, che facilitano la recidiva di episodi infiammatori-infettivi purulenti^[3]. Le lesioni infiammatorie lasciano esiti discromici-cicatriziali.

Attualmente i target della terapia dell'acne sono i fattori patogenetici sopra ricordati: stimolazione ormonale, ipersecrezione sebacea, disturbo della cheratinizzazione, colonizzazione del *C. acnes* e infiammazione. La terapia topica, da sola o associata a farmaci sistemici, è alla base di qualsiasi regime terapeutico, sia nell'acne lieve-intermedia sia nel mantenimento di tutte le forme^[5-7]. La scelta del trattamento dovrà tenere conto non solo del tipo e della gravità delle lesioni acneiche presenti al momento

della visita, ma anche di caratteristiche del paziente, quali il sesso, l'età, il fototipo, la sensibilità cutanea e la capacità di aderire alla terapia.

I diversi tipi di farmaci topici disponibili agiscono in modo peculiare su uno o più aspetti fisiopatologici della malattia e solo l'uso di combinazioni consente di mirare a più fattori patogenetici^[6,7]. Le linee guida attuali suggeriscono l'impiego di combinazioni fisse per sfruttare più meccanismi d'azione, ottenere fenomeni di potenziamento farmacologico, limitare le resistenze antibiotiche e soprattutto migliorare la *compliance* del paziente grazie alla riduzione delle applicazioni^[8,9]. La combinazione fissa di un retinoide con benzoil perossido consente di agire su tre dei principali fattori patogenetici (abnorme proliferazione e differenziazione dei cheratinociti dell'infrainfundibolo, colonizzazione dei follicoli pilo-sebacei da parte di *C. acnes* e infiammazione)^[2,3].

La combinazione fissa di adapalene 0,1%/benzoil perossido 2,5% gel rappresenta un'opzione terapeutica di semplice gestione per i pazienti con acne lieve-moderata. Recentemente è stato introdotto il dosaggio con adapalene 0,3% per i pazienti con acne grave – quando sono presenti comedoni, numerose papule e pustole –, per i quali precedentemente erano disponibili soltanto regimi basati sui retinoidi sistemici^[10,11].

Adapalene è un agonista dei recettori nucleari specifici per l'acido retinoico^[12]. A livello cutaneo i retinoidi modulano la proliferazione e la differenziazione dei cheratinociti dell'infrainfundibolo e inibiscono l'espressione del *Toll-like receptor-2* (TLR-2), inibendo quindi la sintesi e la liberazione di citochine proinfiammatorie e la formazione del microcomedone. Inoltre, i retinoidi stimolano la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di fibronectina e laminina, azioni che risultano benefiche nelle cicatrici post-acneiche^[9,12]. Adapalene è risultato un trattamento topico ben tollerato, meno irritante rispetto a tretinoina^[13,14].

Il benzoil perossido esercita una modesta azione cheratolitica e un'azione batteriostatica o battericida nei confronti di *C. acnes* mediante molteplici meccanismi d'azione: ossidazione di enzimi sintetizzati da *C. acnes* e denaturazione di proteine di membrana di *C. acnes*^[2,3]. È stato osservato che il benzoil perossido

riduce la carica di *C. acnes* sulla cute di circa il 50% dopo due giorni di trattamento; inoltre, riduce la carica di *C. acnes* più rapidamente rispetto agli antibiotici ed è attivo anche nei confronti di ceppi di *C. acnes* resistenti agli antibiotici topici^[15].

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, 517 pazienti con acne sono stati trattati una volta al giorno per 12 settimane con la combinazione fissa adapalene 0,1%/benzoil perossido 2,5%, adapalene solo, benzoil perossido solo o veicolo. A partire dalla prima settimana di trattamento la combinazione fissa è risultata più efficace degli altri regimi in termini di numero di lesioni con un analogo profilo di tollerabilità^[16].

L'efficacia e sicurezza della combinazione fissa è stata confermata da uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 1668 pazienti con acne moderata. I pazienti che hanno ricevuto l'associazione, in confronto alle monoterapie, hanno avuto un maggiore tasso di successo ($p \leq 0,006$), una maggiore riduzione del numero di lesioni ($p \leq 0,017$) e simile tollerabilità^[17].

La combinazione fissa con concentrazione maggiore di adapalene (0,3%) costituisce un trattamento maneggevole ed efficace per l'acne grave, in alternativa ai retinoidi sistemici. Tuttavia il suo impiego non elimina la necessità di un'attenta gestione della contraccettione e la combinazione fissa adapalene 0,1% o 0,3%/benzoil perossido 2,5% non deve essere utilizzata in gravidanza o in donne in età fertile che non adottano idonee misure contraccettive^[10,11].

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su pazienti con acne moderata (50%) e acne grave (50%) ha confrontato

adapalene 0,3%/benzoil perossido 2,5% ($n = 217$), adapalene 0,1%/benzoil perossido 2,5% ($n = 217$) e il veicolo ($n = 69$), applicati una volta al giorno per 12 settimane^[18]. Il tasso di successo [soggetti "clear" o "almost clear" con miglioramento di almeno 2 punti all'*Investigator Global Assessment* (IGA)] è stato superiore nel gruppo adapalene 0,3%/benzoil perossido 2,5% rispetto al gruppo trattato col veicolo (33,7% vs 11%; IC 95% 12,8-32,6; $p < 0,001$). Alla settimana 12, il gruppo adapalene 0,3%/benzoil perossido ha avuto, in confronto al veicolo, una maggiore riduzione percentuale rispetto al basale delle lesioni infiammatorie (68,7% vs 39,2%) e delle lesioni non infiammatorie (68,3% vs 37,4%) [$p < 0,001$].

Due analisi *post hoc* dello studio hanno dimostrato che i risultati ottenuti erano indipendenti dall'età, dal sesso e dal fototipo dei pazienti^[19,20].

In uno studio con disegno simile al precedente, alla settimana 12 la riduzione del numero di lesioni è risultata maggiore rispetto al veicolo per ambedue le associazioni adapalene 0,3% e 0,1%/benzoil perossido, ma solo adapalene 0,3%/benzoil perossido ha avuto maggiore successo, espresso come percentuale di soggetti "clear" e "almost clear" con miglioramento IGA ≥ 3 punti (31,9% vs 11,8%; IC 95% 6-34,2; $p = 0,029$)^[21].

La combinazione fissa adapalene 0,3%/benzoil perossido 2,5% risulta quindi un'opzione maneggevole, efficace e sicura per il trattamento topico in monoterapia dei pazienti con acne grave^[18]. Inoltre, la presenza di benzoil perossido rende l'associazione adatta a essere aggiunta a un antibiotico orale, dal momento che consente di ridurre il rischio di resistenze^[22].

Bibliografia

1. Stem RS. The prevalence of acne on the basis of physical examination. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:931-5.
2. Zaenglein A, Thiboutot D. Acne Vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds). *Dermatology*. Volume 1. 3rd ed. London: Elsevier, 2012:545-60.
3. Zaenglein A, Graber E, Thiboutot D. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Chapter 80. 8th ed. McGraw-Hill Education, 2012.
4. Fabbrocini G, Monfrecola G, Battimiello V. Clinica dell'acne. *Rivista SIMG* n. 3, giugno 2010.
5. Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDEmaST). Terapia topica dell'acne lieve e moderata. www.sidemast.org. Ultima consultazione 10 gennaio 2019.
6. Fu LW, Vender RB. Newer approaches in topical combination therapy for acne. *Skin Therapy Lett* 2011;16:3-6.
7. Del Rosso JQ. Combination topical therapy in the treatment of acne. *Cutis* 2006;78(2 Suppl 1):5-12.
8. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5 Suppl):S1-50.
9. Alexis AF. Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne. *J Dermatolog Treat* 2008;19:199-209.
10. Epiduo® 0,1%/2,5%. RCP. In <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it> Ultima consultazione 19 settembre 2019.
11. Epiduo® 0,3%/2,5% gel. RCP. In <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it> Ultima consultazione 19 settembre 2019.
12. Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:621-4.
13. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, et al. Comparative tolerance

- of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998;139 Suppl 52:34-40.
14. Dosik JS, Homer K, Arsonnaud S. Cumulative irritation potential of adapalene 0.1% cream and gel compared with tretinoin microsphere 0.04% and 0.1%. *Cutis* 2005;75:238-43.
 15. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e23-33.
 16. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:791-9.
 17. Stein Gold L, Tan J, Cruz-Santana A, et al. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009;84:110-6.
 18. Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, et al. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:293-303.
 19. Stein Gold L, Werschler WP, Mohawk J. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5%: effective acne therapy regardless of age or gender. *J Drugs Dermatol* 2017;16:582-9.
 20. Alexis AF, Cook-Bolden FE, York JP. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5%: a safe and effective acne therapy in all skin phototypes. *J Drugs Dermatol* 2017;16:574-81.
 21. Weiss J, Stein Gold L, Leoni M, et al. Customized single-agent therapy management of severe inflammatory acne: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study of a new treatment—adapalene 0.3%-benzoyl peroxide 2.5% gel. *J Drugs Dermatol* 2015;14:1427-35.
 22. Cunliffe WJ, Gollnick HPM. *Acne – Diagnosis and management*. London: Martin Dunitz, 2001:114.

Trattamento dell'acne infiammatoria mediante una combinazione fissa di adapalene 0,3%/benzoil perossido 2,5%

Mauro Barbareschi

Dipartimento di Fisiopatologia Medica e dei Trapianti, Fondazione Ca' Granda, IRCCS Ospedale Maggiore, Università di Milano, Milano

ABSTRACT

L'acne è una patologia infiammatoria cronica del follicolo sebaceo che ha il suo esordio nell'età puberale. I classici fattori patogenetici sono stati rivisti nell'ultimo decennio e oggi l'infiammazione ha assunto il ruolo principale. Le richieste di visite dermatologiche per acne sono in costante aumento in quanto le ricadute psicologiche di questa patologia risultano essere molto invalidanti per gli adolescenti. Per questo motivo è necessario che i trattamenti dedicati siano caratterizzati da elevata efficacia e ridotti effetti collaterali. Viene presentato il caso di una studentessa di 20 anni con acne infiammatoria ad andamento alterno, trattato a lungo con antibiotici topici senza effetti soddisfacenti. Il trattamento con una formulazione topica a base di adapalene e benzoil perossido, in associazione a un prodotto idratante, è risultato efficace e ben tollerato.

Introduzione all'acne infiammatoria

L'acne è una patologia infiammatoria che coinvolge aree della cute ricche di unità pilo-sebacee.

La comprensione dei processi biologici che intervengono nella patogenesi dell'acne è fondamentale per individuare terapie mirate.

I quattro fattori classicamente citati sono l'ipercheratinizzazione dell'infrainfundibulo, l'ipersecrezione sebacea, l'aumento del *Propionibacterium acnes* e l'infiammazione.

La visione tradizionale è stata riconsiderata e oggi si ritiene che l'infiammazione abbia il ruolo centrale.

Ipercheratinizzazione follicolare

Lo stadio iniziale dello sviluppo della lesione acneica è associato all'attivazione dell'endotelio vascolare intorno al follicolo.

L'interleuchina-1 α (IL-1 α), potente induttore di comedogenesi, è presente a livello di lesioni comedoniche di pazienti non trattati. Alcuni studi dimostrano che la stimolazione dei cheratinociti da parte di *P. acnes* porta alla secrezione di IL-1 α .

Oltre all'IL-1 α contribuiscono alla comedogenesi le integrine, molecole di adesione che, tramite modificazioni della loro espressione, influenzano l'omeostasi follicolare, regolando adesione, proliferazione e migrazione dei cheratinociti.

Anche gli androgeni, tramite alterazioni recettoriali

e/o metaboliche, agiscono a livello dei cheratinociti dell'infrainfundibolo in senso comedogenico.

Ipersecrezione sebacea

L'iperseborrea, riducendo la concentrazione di acido linoleico nel sebo per diluizione, determina un'anomala differenziazione follicolare, con ipercheratinizzazione dell'infrainfundibulo e aumentata adesione intercheratinocitaria.

Anche la composizione dei lipidi prodotti è di grande importanza. Bassi livelli di acidi grassi essenziali sono stati trovati negli esteri di cera di gemelli con l'acne, mentre bassi livelli di acido linoleico sono stati osservati nei lipidi di superficie di pazienti acneici. Un'altra caratteristica del sebo di questi pazienti è la presenza di lipoperossidi. Sia i lipoperossidi che gli acidi grassi monoinsaturi (MUFA) sono in grado di indurre alterazioni della proliferazione e della differenziazione dei cheratinociti, mentre i perossidi inducono la produzione di citochine proinfiammatorie e l'attivazione dei *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR).

La funzione biologica dei sebociti è ulteriormente regolata da altri fattori, come androgeni, neuropeptidi, ligandi del recettore epatico-X (LXR), istamina, retinoidi e vitamina D.

I complessi ligando-recettore attivano vie che coinvolgono la proliferazione cellulare, il differenzia-

mento, la lipogenesi, il metabolismo di ormoni e il rilascio di citochine e chemochine.

Propionibacterium acnes

La densità di *P. acnes* aumenta proporzionalmente al grado di anaerobiosi presente a livello del follicolo sebaceo.

Il *P. acnes* è in grado di formare il biofilm: macrocolonie di batteri contenuti in una matrice extracellulare di DNA, proteine e polisaccaridi, aderenti a una superficie al fine di ottimizzare la loro sopravvivenza attraverso una maggiore resistenza antimicrobica. Ciò determina l'attivazione dei *Toll-like receptor* (TLR) 2 e 4, con conseguente rilascio di citochine infiammatorie che scatenano una cascata immunologica.

Recentemente è stato dimostrato il ruolo di *P. acnes* nell'attivazione dell'inflammosoma, correlando l'acne alle patologie autoinfiammatorie.

Inflammatione

Studi relativamente recenti hanno dimostrato che sulla cute sana di pazienti acneici si trova un infiltrato linfocitario T CD4+, CD3+ nel derma perifollicolare e papillare. È inoltre presente un'attivazione degli endoteli dei capillari localizzati intorno al follicolo, dove è anche aumentata l'espressione di molecole biologicamente attive come l'IL-1 α , IL-12, TNF- β , INF- γ .

Numerose evidenze istologiche e immunologiche, oltre che cliniche, sostengono l'idea che l'acne sia principalmente una malattia infiammatoria, essendo l'inflammatione coinvolta fin dagli stadi iniziali.

Descrizione del caso clinico

Il caso presentato si riferisce a una studentessa di 20 anni con acne infiammatoria.

L'anamnesi patologica remota della paziente non ha evidenziato problematiche di salute generale tali da richiedere cure farmacologiche.

La paziente ha cominciato a manifestare i segni dell'acne a partire dalla pubertà.

L'anamnesi familiare per acne risulta debolmente positiva. Entrambi i genitori hanno sofferto di acne che si è risolta senza lasciare esiti di tipo cicatriziale. La paziente riferisce che il menarca è avvenuto all'età di 12 anni e che da allora il flusso mestruale è sempre stato tendenzialmente regolare. L'esecuzione di una valutazione ecografica ha permesso di rilevare l'assenza di cisti ovariche.

L'esame obiettivo mostrava la presenza di numero-

si elementi infiammatori regolarmente distribuiti a livello del volto, soprattutto nella zona delle guance e del mento; alla palpazione in tutte le aree affette si potevano percepire addensamenti infiammatori sotto forma di nodulazioni (*Global Acne Grading Score* 22).

La paziente riferisce che nel corso degli anni l'acne aveva avuto un andamento alterno con miglioramenti e successivi peggioramenti durante il periodo post-estivo.

Per la sintomatologia riferita aveva effettuato alcune visite dermatologiche, durante le quali le erano stati prescritti prodotti a base di antibiotici topici (eritromicina e clindamicina) che non avevano prodotto effetti soddisfacenti. In particolare, dopo una prima fase in cui gli antibiotici topici avevano prodotto dei miglioramenti clinici, successivamente non si erano dimostrati in grado di mantenere l'effetto iniziale.

Trattamento e decorso

Il trattamento della paziente ha avuto la durata di 3 mesi (da marzo a giugno 2018). È stata prescritta una formulazione topica a base di adapalene 0,3%/benzoino perossido 2,5%. La paziente ha utilizzato il prodotto ogni sera distribuendone una piccola quantità sull'intera superficie del volto.

Per meglio documentare l'andamento del caso è stata utilizzata la tecnologia digitale VISIA che, attraverso l'applicazione di filtri nell'infrarosso e ultravioletto, permette di documentare dettagli non visibili all'esame clinico, ma molto utili per seguire il decorso della terapia nel tempo.

Durante i 3 mesi di terapia si è potuto registrare un continuo miglioramento delle manifestazioni acneiche che al termine del periodo si erano ridotte del 70% (*Global Acne Grading Score* 7) [Figure 1 e 2].

Il trattamento è stato in grado di ridurre il numero delle lesioni infiammatorie. Gli effetti antinfiammatori del retinoide topico (adapalene) uniti a quelli dell'antibatterico (benzoino perossido) hanno sinergicamente contribuito a ridurre il processo infiammatorio.

Il prodotto è stato ben tollerato, inducendo solo una lievissima "dermatite da retinoide" (sintomo dell'efficacia biologica del trattamento) cosicché la paziente ha potuto applicare la formulazione tutti i giorni. L'uso di un prodotto idratante il mattino successivo all'applicazione della combinazione terapeutica è stato ritenuto utile per migliorare la tollerabilità del trattamento.



Figura 1. La foto iniziale (A) permette di osservare molte lesioni di tipo infiammatorio regolarmente distribuite sul viso della paziente. La foto finale (B) permette di osservare la risoluzione delle lesioni di tipo infiammatorio. Si può apprezzare una lieve dermatite da retinoide che va interpretata come espressione dell'attività biologica della terapia e non come effetto collaterale.

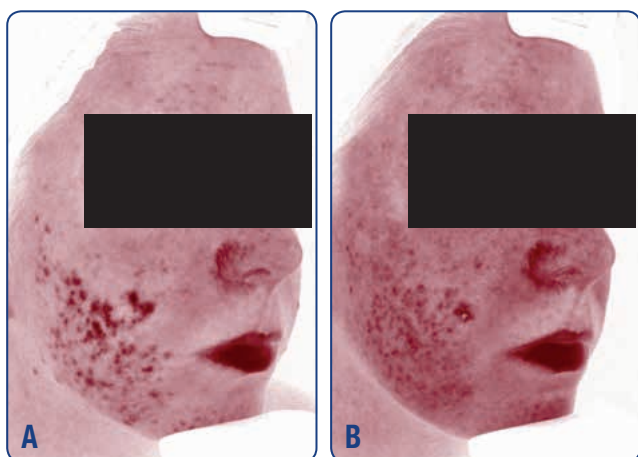


Figura 2. La foto iniziale (A) ottenuta con un filtro per i raggi infrarossi evidenzia le zone infiammate del viso della paziente. La foto finale (B) ottenuta con un filtro per i raggi infrarossi evidenzia la riduzione delle zone infiammate del viso della paziente; il rossore di fondo corrisponde alla presenza di macule post-infiammatorie associate a una lieve dermatite da retinoide.

Discussione e conclusioni

Il caso presentato mostra come può essere efficacemente affrontato un caso di acne infiammatoria. L'uso della tecnologia digitale e l'applicazione di filtri nell'infrarosso e nell'ultravioletto hanno permesso di documentare dettagli non visibili all'esame clinico, ma molto utili per seguire il decorso della terapia nel tempo.

In conclusione, si può quindi affermare che:

- L'acne è un disturbo infiammatorio che tende a progredire di intensità se non viene affrontato con prodotti topici che abbiano un dimostrato effetto sulla riduzione dell'infiammazione (immunità innata, *Toll-like receptors*, molecole di adesione...).
- I retinoidi topici associati agli antibatterici topici proteggono dallo sviluppo di resistenze batteriche tipiche di trattamenti antibiotici prolungati.
- L'applicazione della combinazione terapeutica nelle ore serali e l'utilizzo di un prodotto idratante al mattino hanno migliorato la *compliance* della paziente.

Indirizzo per la corrispondenza

Mauro Barbareschi
mauro.barbareschi@unimi.it

Bibliografia consigliata

1. Alexis AF, Cook-Bolden FE, York JP. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5%: a safe and effective acne therapy in all skin phototypes. *J Drugs Dermatol* 2017;16:574-81.
2. Stein Gold L, Baldwin HE, Lin T. Management of severe acne vulgaris with topical therapy. *J Drugs Dermatol* 2017;16:1134-8.
3. Stein Gold L, Werschler WP, Mohawk J. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5%: effective acne therapy regardless of age or gender. *J Drugs Dermatol* 2017;16:582-9.

Un caso di acne dell'adulto a rapida evoluzione trattato con la combinazione fissa di adapalene 0,3% + benzoil perossido 2,5% e limeciclina

Vincenzo Bettoli

Dipartimento di Medicina Clinica e Specialistica, U.O. di Dermatologia, Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara, Ferrara

ABSTRACT

Una donna di 29 anni che presenta da tempo un'acne persistente del volto osserva un'improvvisa esacerbazione del quadro cutaneo. Dall'anamnesi non emergono dati significativi. Gli esami di laboratorio ormonali e l'eco pelvica risultano nella norma. La paziente inizia adapalene 0,3% + benzoil perossido (BPO) 2,5% e limeciclina cps. Dopo 6 settimane di terapia si osserva un miglioramento clinico del 60%. Alla 12^a settimana, sia la paziente che il dermatologo valutano un miglioramento clinico del 90%. Ottima la tollerabilità di entrambi i prodotti.

Introduzione

L'acne dell'adulto è una varietà di acne per molti versi ancora sconosciuta, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti eziopatogenetici. Per definizione essa inizia dopo il 25° anno di età e si distingue in due varianti cliniche: persistente e a esordio tardivo. I dati epidemiologici riportano una frequenza inaspettatamente elevata, variabile dal 12% al 26% nel sesso femminile e del 3-5% nel sesso maschile. Caratteristiche cliniche specifiche sono: localizzazione alla parte inferiore del volto, notevole disagio psicologico e risposta terapeutica spesso tardiva e incompleta^[1,2].

Descrizione del caso clinico

Paziente di sesso femminile di 29 anni di età affetta, fin dalla prima adolescenza, da acne persistente di lieve entità. Viene inviata alla nostra attenzione per un peggioramento repentino della dermatite, esordito 2 mesi addietro.

Dall'anamnesi familiare emerge un'acne persistente della madre, di grado lieve-medio, protrattasi fino all'età di 38 anni con regressione spontanea.

L'anamnesi personale non segnala aspetti rilevanti legati a variazioni del ciclo mestruale, assunzione di farmaci, episodi stressanti, malattie concomitanti, disturbi alimentari o esposizione a inquinanti ambientali. In passato la paziente aveva eseguito ripetutamente ecografie pelviche senza riscontro di segni morfologici di ovaio policistico. Aveva inoltre assunto

per motivi personali un estroprogestinico per os osservando lievi effetti clinici sull'acne. Anche le tetracicline, assunte per via orale per poche settimane, e a seguire un macrolide per os per due cicli di 1 settimana ciascuno, non avevano portato a risultati clinici apprezzabili. Vari prodotti topici, sia farmacologici che cosmetici, erano stati applicati nel corso degli anni passati, in modo irregolare e senza risultati apprezzabili. Nessuna tipologia di terapia specifica antiacne era stata attuata negli ultimi anni.

Il peggioramento rapido e progressivo dell'acne, occorso negli ultimi 2 mesi, con un incremento esponenziale nelle ultime 2 settimane, aveva creato nella paziente un rilevante disagio psicologico, quantificato nella scala visuoanalogica (VAS) con 9/10. Nonostante ciò, la paziente non aveva utilizzato trattamenti specifici antiacne.

Esame obiettivo: acne grave localizzata al volto, con prevalenza nella parte inferiore, e al collo [Figura 1]. I dati riferiti a conta lesioni, valutazione clinica globale del medico (PGA), scala di Leeds e scala VAS per il disagio, sono riportati nella *Tabella 1* (sezione 1^a visita)^[3,4]. La componente infiammatoria (papule, pustole, noduli) prevale largamente su quella non infiammatoria (comedoni aperti e chiusi). In base al quadro clinico-anamnestico, ai dati della letteratura e alle linee guida internazionali sulla terapia dell'acne si opta per un trattamento combinato topico e sistemico con adapalene 0,3% + benzoil perossido (BPO) 2,5% gel e limeciclina 1 cps 300 mg/die, per

una durata di 3 mesi. Si informava la paziente di applicare il topico una volta al dì alla sera, avendo cura di detergere anticipatamente con un prodotto non aggressivo e di attendere che la cute si asciugasse, di evitare il contatto con aree già irritate, per evitare un'esacerbazione, con indumenti colorati e con i capelli per scongiurare lo sbiancamento. Si consigliava inoltre di applicare una crema idratante dopo l'assorbimento del prodotto attivo. L'antibiotico era da assumere una volta al dì, a stomaco vuoto per favorirne l'assorbimento, mentre andava evitata l'assunzione contemporanea di antiacidi in quanto que-

sti ne possono ridurre l'assorbimento. Consigliabile inoltre l'assunzione con abbondante quantità di acqua per evitare irritazioni esofagee. La paziente era tenuta a sospendere entrambi i trattamenti in caso di gravidanza. Nel contempo sono stati richiesti accertamenti ormonali (LH, FSH, testosterone libero, PRL, 17-OH progesterone, DHEA-S, delta-4-androstenedione). Il prelievo era da eseguire nell'arco dei primi 7 giorni dall'inizio del ciclo mestruale.

Trattamento e decorso

Alla prima visita di controllo, a distanza di 6 settimane, si è osservato un rapido miglioramento clinico valutato nell'insieme intorno al 60% [Figura 2]. Alla seconda visita di controllo, dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento, sia la paziente che il dermatologo hanno convenuto su un miglioramento complessivo valutabile intorno al 90% [Figura 3]. I dettagli dei singoli parametri di risultato sono riportati nella Tabella 1 e nella Figura 4. Permanevano numerosi esiti maculosi, fisiologiche e temporanee conseguenze della regressione delle lesioni infiammatorie tipiche della fase acuta dell'acne. La paziente ha seguito la terapia con ottimo livello di aderenza.



Figura 1. Acne severa dell'adulto: a inizio terapia (A) guancia dx; (B) guancia sx.



Figura 2. Acne severa dell'adulto: dopo 6 settimane di terapia (A) guancia dx; (B) guancia sx.

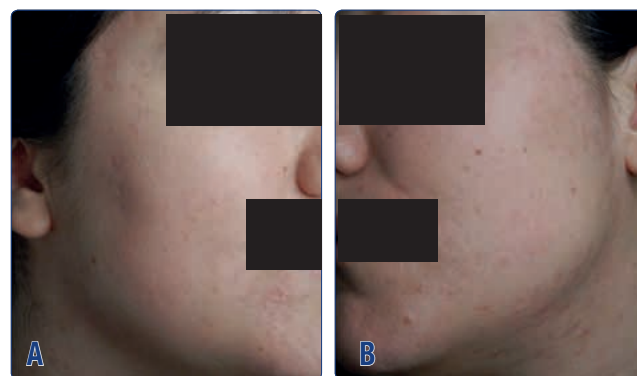


Figura 3. Acne severa dell'adulto: dopo 12 settimane di terapia (A) guancia dx; (B) guancia sx.

Tabella 1. Parametri di risultato clinico: risposta terapeutica

	Conta lesioni *	Physician Global Assessment (PGA) ^[3]	Scala di Leeds ^[4]	Visual Analogue Scale (VAS): disagio da acne
1 ^a visita	Tot (I+NI): 66 I: 60 (Pa: 45, Pu: 4, N: 2) NI: 6 (CA: 2, CC: 4)	4 (grave)	2,2	9/10
2 ^a visita (prima visita di controllo a 6 settimane)	Tot (I+NI): 42 I: 38 (Pa: 36, Pu: 2, N: 0) NI: 4 (CA: 1, CC: 3)	3 (moderata)	1,4	6/10
3 ^a visita (seconda visita di controllo a 12 settimane)	Tot (I+NI): 6 I: 5 (Pa: 5, Pu: 0, N: 0) NI: 1 (CA: 0, CC: 1)	1 (quasi guarita)	0,2	2/10

*Tot, totali; I, infiammatorie; NI, non infiammatorie; Pa, papula; Pu, pustola; N, nodulo; CA, comedone aperto; CC, comedone chiuso

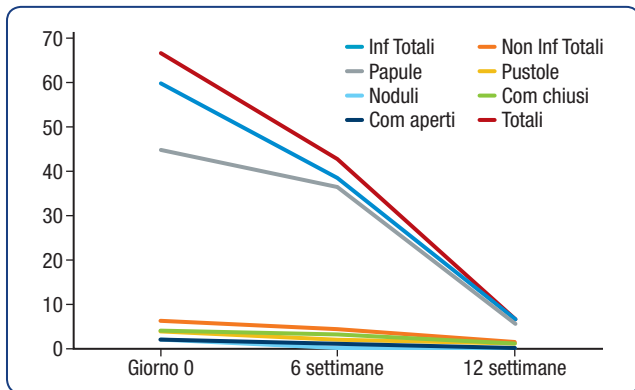


Figura 4. Variazioni numeriche delle lesioni acneiche in corso di terapia. Com, comedoni; Inf, infiammatorie

Entrambi i prodotti sono stati assunti con regolarità. Il supporto offerto dai cosmetici di appoggio, detergente e idratante, è stato utile per prevenire e trattare alcuni segni di irritazione cutanea, quali eritema e desquamazione, che saltuariamente si sono presentati senza tuttavia influenzare il decorso clinico. La buona risposta al trattamento, peraltro occorsa in tempi relativamente rapidi, ha incentivato il coinvolgimento della paziente, nonostante essa presentasse una tendenza sua propria alla discontinuità nei confronti di procedure che richiedono tempi lunghi.

Discussione e conclusioni

Nelle recenti linee guida internazionali sulla terapia dell'acne, nordamericane ed europee, la combinazione clinica del retinoide topico adapalene + BPO e antibiotico sistemico è indicata nel trattamento dei casi di acne media e grave^[5,6]. In casi clinici di questa tipologia, si ha una diffusa tendenza a considerare

l'isotretinoina per via orale come prima scelta. Scelta peraltro supportata dai risultati di numerosi *trial* clinici. Tuttavia, anche la combinazione di un antibiotico sistemico con adapalene + BPO è sostenuta da risultati clinici significativi^[7]. In aggiunta, l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA) consiglia di anteporre l'utilizzo della combinazione succitata all'isotretinoina alla luce delle potenzialità terapeutiche dimostrate e per ridurre il rischio di esposizione in corso di gravidanze non programmate, non escludendo comunque di affidarsi al derivato della vitamina A in caso non si ottenga il risultato clinico auspicato^[8].

I risultati osservati nel caso clinico qui descritto ribadiscono l'efficacia di questo approccio terapeutico. Inoltre, la tollerabilità di entrambi i prodotti è stata ottima. In particolare, il farmaco topico, affiancato da un detergente non aggressivo e da un idratante adeguato, non ha arrecato disagi significativi alla paziente, la quale – rea confessa di scarsa sopportazione per eventuale irritazione cutanea – ha ammesso anche di essere stata incentivata nella prosecuzione della terapia sia dagli effetti clinici che dalla buona tollerabilità dei prodotti. Al termine del trattamento, sulla base dei noti effetti della combinazione fissa adapalene + BPO, sia sulla prevenzione delle recidive di acne che sulle cicatrici atrofiche post-acneiche, si è proceduto con la prescrizione del topico con un programma di durata semestrale^[9,10].

Indirizzo per la corrispondenza

Vincenzo Bettoli
vincenzo.bettoli@gmail.com

Bibliografia

1. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol* 2017;4(2):56-71.
2. Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S. Acne in women. *Br J Dermatol* 2015;172(Suppl 1):20-6.
3. US Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA Guidance Document. Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment, May 2018. Disponibile a: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acne-vulgaris-establishing-effectiveness-drugs-intended-treatment>.
4. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris – the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984;111(1):83-92.
5. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-73.e33.
6. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(8):1261-8.
7. Tan J, Humphrey S, Vender R, et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1508-16.
8. EMA. Disponibile a: www.ema.europa.eu. Ultima consultazione 10 gennaio 2019.
9. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12 month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology* 2013;227(2):97-102.
10. Dreno B, Bisonnette R, Gagné-Henley A, et al. Prevention and reduction of atrophic acne scars with adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel in subjects with moderate or severe facial acne: results of a 6-month randomized, vehicle controlled trial using intra-individual comparison. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(2):275-86.

Adapalene-benzoil perossido (0,3-2,5%) nel trattamento di acne moderata-grave resistente ad altri trattamenti

Gabriella Fabbrocini, Marianna Donnarumma, Chiara Blasio

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Università di Napoli Federico II, Napoli

ABSTRACT

Recentemente, in letteratura sono presenti diversi studi volti a valutare l'efficacia di prodotti topici combinati nel trattamento dell'acne di grado moderato-grave. In particolare, diversi lavori suggeriscono la combinazione fissa adapalene / benzoil perossido (A/BPO) 0,3%-2,5% come terapia topica di prima scelta nel trattamento dell'acne infiammatoria grave (IGA3 e IGA4). Tra i retinoidi l'adapalene infatti presenta un'attività antinfiammatoria e comedolitica molto marcata con ridotta formazione di microcomedoni. BPO è invece un potente battericida con una forte azione ossidativa, attività antinfiammatoria e cheratolitica/comedolitica. Adapalene e BPO hanno un'azione complementare e sinergica, sia sulle lesioni infiammatorie che non infiammatorie. Inoltre, nell'epoca delle resistenze batteriche, questa combinazione rappresenta la migliore opzione terapeutica per prevenire lo sviluppo di fenomeni di antibiotico-resistenza.

Descriviamo quattro casi clinici con acne di grado IGA3-4 in trattamento con l'associazione A/BPO 0,3-2,5% per 3 mesi. I casi da noi presentati confermano l'efficacia di questa associazione nel trattamento di forme di acne grave e moderata. In tutti i casi trattati, si assiste infatti a un importante miglioramento delle lesioni sia infiammatorie che non infiammatorie, con una riduzione dell'IGA al grado 0-1. Le immagini cliniche, supportate da strumenti quali la dermatoscopia e la microscopia confocale, mostrano un netto miglioramento rispetto al T0.

Descrizione dei casi clinici

CASO 1. Acne recidivante post-trattamento con isotretinoina sistemica in una giovane donna

VA, 22 anni, acne papulo-pustolosa dall'età di 14 anni. Pregresso trattamento con isotretinoina sistemica effettuato circa 3 anni prima. Al termine del ciclo terapeutico la paziente presentava una quasi completa risoluzione delle manifestazioni. Circa 2 anni e mezzo dopo mostrava recidiva delle manifestazioni. Praticava ecografia ovarica che poneva diagnosi di ovaio micropolicistico. La paziente sotto prescrizione ginecologica incominciava quindi trattamento con associazione estroprogestinica.

In seguito a diversi cicli terapeutici con antibiotici topici (clindamicina) alternati a retinoidi topici (tretinoina), associati all'assunzione di estroprogestinici, si osservava un miglioramento delle manifestazioni. Tuttavia, circa 9 mesi prima della nostra valutazione iniziale, VA sospendeva gli estroprogestinici per eccessiva tensione mammaria con conseguente im-

portante peggioramento clinico delle manifestazioni acniche [Figura 1].

Si effettuavano tutte le valutazioni cliniche e veniva prescritta alla paziente terapia con A/BPO (0,3-2,5%) la sera per 3 mesi associata a un topico con SPF 30 al mattino e detersione biquotidiana.

Valutazioni effettuate all'inizio del trattamento (T0) e dopo 12 settimane (T1):

- valutazione di gravità dell'acne effettuata usando l'*Investigator Global Assessment (IGA) Scale* per l'acne e la conta delle lesioni;
- valutazione fotografica delle immagini digitali utilizzando *Reveal (The Reveal® Imager - Canfield's exclusive RBX Technology)*;
- valutazione del pH della pelle (*pHmeter® DERMA UNIT SSC 3*);
- grado di cheratinizzazione (*Corneometer® DERMA UNIT SSC 3*);
- colorimetria mediante *Spectrocolorimeter X-Rite 96*;
- valutazione della seborrea mediante *SEBUTAPE TM (0-5)*;
- microscopia confocale (*RCM Vivascope 1500*).

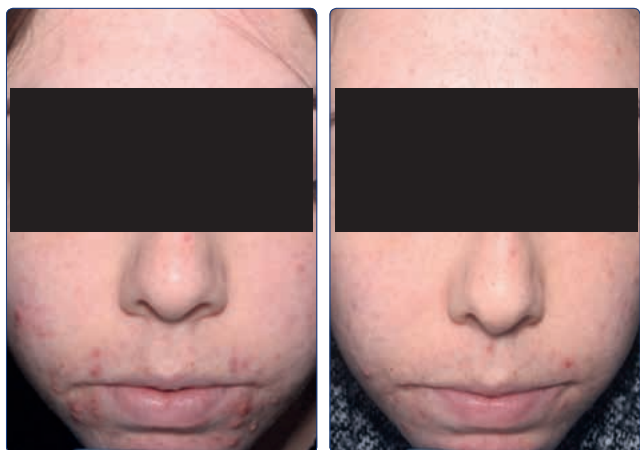


Figura 1. CASO 1: foto clinica al T0. **Figura 2.** CASO 1: foto clinica dopo 3 mesi di terapia (T1).

Al termine dei 3 mesi si osservava un netto miglioramento delle manifestazioni cliniche con riduzione dell'IGA score da 3 a 1 [Figura 2]. In particolare, si assisteva a un'importante diminuzione del numero delle lesioni sia di tipo infiammatorio che non infiammatorio; nello specifico, vi era una riduzione del 71% delle lesioni comedoniche, del 73% delle papule e del 75% delle pustole [Tabella 1].

È ben noto che associazioni quali retinoidi-BPO possono determinare un'importante irritazione cutanea. Al corneometro si osservava una lieve diminuzione del grado di idratazione (1%) e del pH, che tuttavia si manteneva nella norma [Tabella 2].

Il colorimetro mostrava inoltre un lieve incremento (11%) dei valori, ossia un aumento della luminosità, mostrando quindi l'efficacia del prodotto sulle lesioni attive e sugli esiti cicatriziali.

Le valutazioni cliniche sono state integrate dall'esame dermoscopic. Al T0 si presentava una forte infiammazione caratterizzata da un'importante

componente vascolare. Erano visibili inoltre due elementi papulo-pustolosi. Dopo 3 mesi si assisteva a una riduzione notevole dello stato infiammatorio, scomparsa delle lesioni pustolose e minimo esito cicatriziale [Figura 3].

La microscopia confocale effettuata confermava il dato clinico. Al T0 si osservava un intenso infiltrato infiammatorio, mentre al termine del trattamento la flogosi si era ridotta di molto, come dimostrato dal minore addensamento delle cellule infiammatorie [Figura 4].

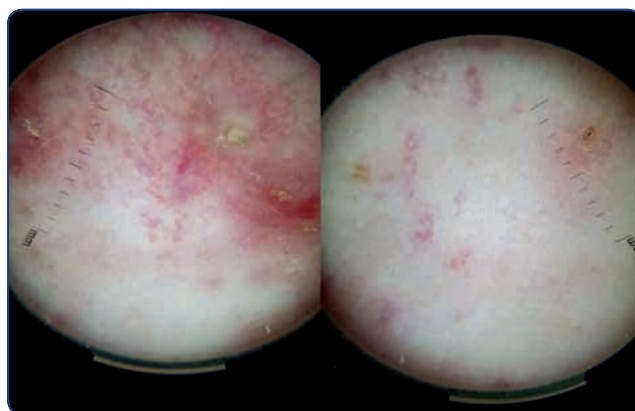


Figura 3. CASO 1: immagine dermoscopia al T0 e T1.

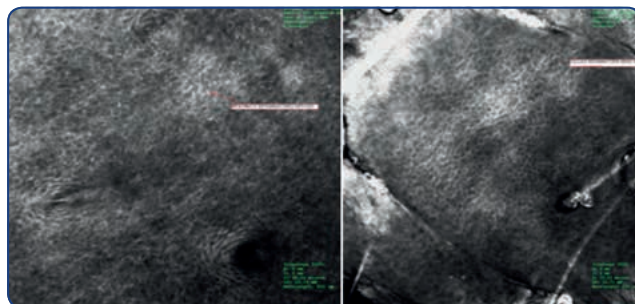


Figura 4. CASO 1: immagine microscopia confocale al T0 e T1.

Tabella 1. CASO 1: conta delle lesioni e Sebutape test al T0 e T1.

Sedi volto	Comedoni T0	Comedoni T1	Papule T0	Papule T1	Pustole T0	Pustole T1	Sebutape T0	Sebutape T1
Fronte	20	7	3	1	0	0	3	2
Guancia dx	20	2	3	1	0	0	3	1
Guancia sin	5	3	2	1	0	0	0	0
Naso	10	5	1	0	0	0	2	1
Mento	4	0	6	1	4	0	2	1
Totale/Media	59	17	15	4	4	0	2,5	1,25

Tabella 2. CASO 1: valutazione colorimetria (X-Rite), pH e corneometria al T0 e T1.

Sedi volto	X-Rite T0	X-Rite T1	pH T0	pH T1	Corneometria T0	Corneometria T1
Guancia dx	58	65	5,9	5,7	47,7	46,8

CASO 2. Acne moderata-grave in età puberale

DA, 13 anni, presentava acne papulo-pustolosa insorta da circa 1 anno. Il paziente aveva praticato diversi trattamenti con topici e antibiotici topici (eritromicina) consigliati dal medico curante con risultati poco soddisfacenti. In seguito a peggioramento si recava in visita presso la nostra struttura.

All'esame obiettivo si osservava acne di tipo papulo-pustoloso IGA4 che interessava gran parte del viso [Figura 5].

Non essendo possibile praticare terapie sistemiche, quali isotretinoina, per la giovane età del paziente, si decideva di intraprendere terapia con A/BPO (0,3-2,5%).

Al termine dei 3 mesi si osservava un netto miglioramento delle manifestazioni cliniche: riduzione dello score IGA da 4 (T0) a 1 (T1) [Figura 6].

In particolare, si assisteva a un'importante riduzione del numero delle lesioni sia di tipo infiammatorio che non, nello specifico si verificava una riduzione del 76% delle lesioni comedoniche, dell'82% delle papule, del 100% delle pustole e noduli [Tabella 3].

Lo Scar Global Assessment (SGA) è una scala di valutazione delle cicatrici acneiche con valori a partire da 0 (senza cicatrici da acne visibili) a 4 (grave, più del 75% della metà del viso interessato).

Si osservava uno SGA di grado 2 al T0 (cicatrici facilmente visibili; ma meno di metà del viso interessata) che diminuiva a grado 1 (più della metà e meno del 75% del viso interessato) dopo 3 mesi.

CASO 3. Acne della donna adulta in paziente con controindicata prescrizione di estroprogestinici

Paziente di 26 anni, alla prima visita presentava acne papulo-pustolosa di grado moderato dall'età di 12 anni. Riferiva un pregresso trattamento con BPO al 5% alternato a clindamicina 1% effettuato circa 2 anni prima, senza notevoli miglioramenti clinici [Figura 7]. Poiché in anamnesi la paziente riferiva la presenza di oligomenorrea, le veniva prescritta un'ecografia ovarica che poneva diagnosi di ovaio micropolicistico. Su consiglio del ginecologo le veniva perciò prescritta terapia estroprogestinica, che la paziente rifiutava in virtù di una familiarità per tumore della mammella.



Figura 5. CASO 2: foto clinica al T0.



Figura 6. CASO 2: foto cliniche al T0 (in alto) e T1 (in basso).

Tabella 3. CASO 2: conta delle lesioni e Sebutape test al T0 e T1.

Sedi volto	Comedoni T0	Comedoni T1	Papule T0	Papule T1	Pustole T0	Pustole T1	Noduli T0	Noduli T1	Sebutape T0	Sebutape T1
Fronte	24	7	8	2	2	0			3	1
Guancia dx	22	3	12	1	3	0	2	0	3	1
Guancia sin	19	4	13	3	3	0	2	0		
Naso	12	4	0	0	0	0			3	1
Mento	4	1	6	1	3	0	0	0	2	1
Totale/Media	81	19	39	7	11	0	4	0	2,75	1



Figura 7. CASO 3: foto clinica al T0.



Figura 8. CASO 3: foto clinica al T1.

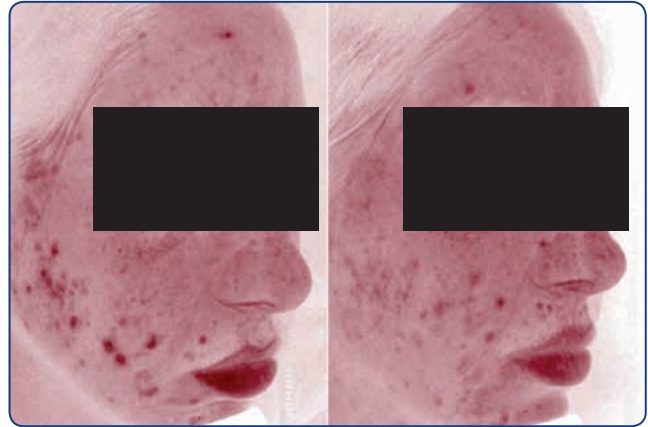


Figura 9. CASO 3: foto luce rossa polarizzata al T0 e T1.

Tabella 4. CASO 3: conta delle lesioni e Sebutape test al T0 e T1

Sedi volto	Comedoni T0	Comedoni T1	Papule T0	Papule T1	Pustole T0	Pustole T1	Sebutape T0	Sebutape T1
Fronte	7	3	2	0	0	0	3	2
Guancia dx	5	2	8	3	5	0	3	1
Guancia sin	3		6	2	4	1	2	0
Naso	6	3	0	0	0	0	3	1
Mento	5	3	4	2	2	1	3	1
Totale/Media	26	11	20	7	11	2	2,8	1,25

Cominciava così terapia con adapalene/benzoil perossido (0,3-2,5%) la sera per 2 mesi associato a un topico con SPF 30 al mattino e detersione biquotidiana.

Al tempo T1, dopo cioè 12 settimane di trattamento, si evidenziava all'esame obiettivo un netto miglioramento clinico e dello stato infiammatorio cutaneo con una notevole riduzione del numero delle lesioni sia di tipo infiammatorio che non, come visibile dalle foto cliniche [Figura 8] e dalle foto a luce rossa polarizzata [Figura 9]. Infatti, si assisteva a una riduzione del 58% delle lesioni comedoniche, del 65% delle papule e dell'81% delle pustole, oltre che a una riduzione netta dell'IGA da 4 a 1 dopo 12 settimane di terapia [Tabella 4].

CASO 4. Acne moderata grave resistente ad antibiotici sistemici in paziente con cute sensibile

Paziente di 17 anni presentava alla prima visita acne papulo-pustolosa di grado severo. Riferiva di avere in precedenza effettuato terapia con limeciclina con notevoli miglioramenti clinici, ma con una ricaduta che non voleva più affrontare con terapia sistemica [Figura 10].

Si prescriveva, pertanto, terapia con A/BPO 0,3-2,5. La paziente dopo circa 1 mese di trattamento presentava un miglioramento clinico delle lesioni acneiche, sebbene un eritema fosse comparso in alcune zone del volto con riferita sensazione di bruciore [Figura 11].



Figura 10. CASO 4: foto clinica al T0.



Figura 11. CASO 4: foto clinica al T1.

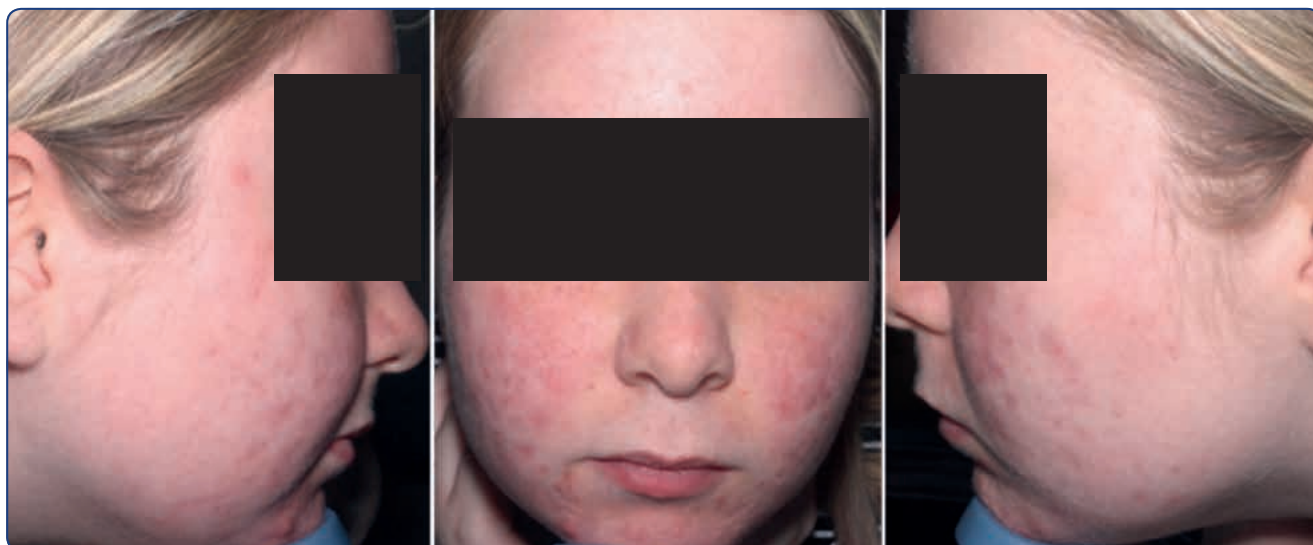


Figura 12. CASO 4: foto clinica al T2.

Tabella 5. CASO 4: conta delle lesioni e Sebutape test al T0, T1 e T2

Sedi volto	Comedoni T0	Comedoni T1	Comedoni T2	Papule T0	Papule T1	Papule T2	Pustole T0	Pustole T1	Pustole T2	Sebutape T0	Sebutape T1	Sebutape T2
Fronte	9	7	4	8	1	2	2	2	1	4	3	2
Guancia dx	5	4	3	15	13	9	4	3	3	3	2	1
Guancia sin	4	3	2	11	10	8	3	2	2	3	1	1
Naso	2	2	1	2	2	2	0	0	0	4	1	1
Mento	7	5	4	2	2	2	6	1	3	4	3	2
Totale\Media	27	21	14	38	28	23	15	8	9	3,6	2	1,4

Incoraggiata a proseguire la terapia in virtù del lieve effetto irritativo “atteso”, visitavamo la paziente al tempo T2, dopo cioè 12 settimane di trattamento. Si osservava una notevole riduzione dell’eritema e un marcato miglioramento delle condizioni cliniche. Infatti si assisteva a una riduzione dal tempo T0 al T2 del 51% delle lesioni comedoniche, del 40% delle papule e 40% delle pustole, oltre che a una riduzione netta dell’IGA da 5 a 2 dopo 12 settimane di terapia [Figura 12; Tabella 5].

Discussione e conclusioni

Le associazioni terapeutiche

Recentemente, in letteratura sono stati pubblicati diversi studi volti a valutare l’efficacia di combinazioni di topici nel trattamento di pazienti con acne infiammatoria moderata-grave^[1].

I retinoidi topici sono derivati della vitamina A che agiscono mediante la normalizzazione della cheratinizzazione e la riduzione della risposta infiammatoria. Essi svolgono queste due funzioni grazie a un meccanismo diretto che si fonda sulla capacità dei retinoidi

di inibire direttamente l’espressione del *Toll-like receptor-2*, bloccando così il rilascio di citochine proinfiammatorie. Esercitano inoltre un effetto antinfiammatorio indiretto che si può ricondurre alla capacità dei retinoidi di normalizzare il disturbo di cheratinizzazione e di creare una condizione di aerobiosi inadatta alla proliferazione del *Propionibacterium acnes*. I retinoidi, inoltre, stimolano la proliferazione dei fibroblasti e la produzione di componenti della matrice extracellulare, effetto ottenuto anche *in vivo* a livello del derma, giustificando l’utilizzo di questa molecola nel trattamento delle cicatrici dell’acne^[2]. Non in ultimo, i retinoidi permettono una migliore penetrazione dei topici applicati. Tra i retinoidi, l’adapalene presenta un’attività antinfiammatoria e comedolitica che ha dimostrato di ridurre la formazione di microcomedoni. Il BPO è un potente battericida con una forte azione ossidativa, attività antinfiammatoria e cheratolitica\comedolitica. Oltre a ciò, nell’epoca delle resistenze batteriche, se associato ai retinoidi rappresenta la migliore opzione terapeutica per prevenire lo sviluppo di antibiotico-resistenza^[3]. Adapalene e BPO esercitano quindi un’azione complementare e sinergica, contro le lesioni sia infiammatorie che non infiammatorie.

A/BPO 0,3%-2,5% nell'acne infiammatoria grave

Nel 2016, Stein Gold et al. suggerirono la combinazione fissa A/BPO 0,3% come terapia di prima linea per l'acne infiammatoria di grado moderato e grave^[4]. In particolare, valutandone l'efficacia su di una popolazione con acne moderata e grave (IGA 3 e IGA 4), conclusero che A/BPO 0,3%-2,5% può rivestire un importante ruolo nel ridurre l'utilizzo di antibiotici sistemici.

I casi da noi presentati con IGA 3-4 confermano l'efficacia di questa associazione nel trattamento di forme di acne moderata e grave. Si assiste infatti a un'importante riduzione delle lesioni sia infiammatorie che non infiammatorie in tutti i casi trattati, con una riduzione dell'IGA al grado 0-1. Le immagini cliniche, supportate da strumenti quali la dermatoscopia e la microscopia confocale mostrano un netto miglioramento rispetto al T0.

A/BPO e cicatrici acneiche

Circa il 99% delle cicatrici acneiche insorge da lesioni infiammatorie (papule e pustole) e lesioni post-infiammatorie. Dunque, un trattamento efficace su elementi infiammatori è essenziale nel ridurre la comparsa di cicatrici acneiche. Dréno et al. hanno dimostrato inoltre che l'associazione A 0,3%/BPO 2,5% è efficace nel ridurre le lesioni acneiche e di conseguenza ridurre le cicatrici acneiche, prevenendone la formazione e diminuendone il numero. I casi da noi descritti confermano questo dato, in particolare il Caso 2 presenta una riduzione dello SGA dal grado 2 al grado 1^[5].

Bibliografia

1. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2S1):S1-23.e1.
2. Varani J, Perone P, Griffiths CE, et al. All-trans retinoic acid (RA) stimulates events in organ-cultured human skin that underlie repair. Adult skin from sun-protected and sun-exposed sites responds in an identical manner to RA while neonatal foreskin responds differently. *J Clin Invest* 1994;94:1747-56.
3. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005;153:395-403.
4. Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, et al. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a randomized,

A/BPO e donna adulta

L'acne della donna adulta, frequentemente associata ad anomalie ormonali, rappresenta una vera e propria sfida per il dermatologo. Dati presenti in letteratura dimostrano che l'associazione A/BPO sia efficace nel trattamento dell'acne dell'età adulta^[6]. Il Caso 1 e il Caso 3 da noi descritti mostrano due pazienti con acne della donna adulta associata ad anomalie ormonali. Nella pratica clinica spesso non è possibile ricorrere al supporto di terapie sistemiche che agiscano sul sistema endocrino, come nei casi da noi descritti. In entrambe le pazienti il solo trattamento topico è stato dunque sufficiente per ottenere un buon risultato clinico.

Tollerabilità

È noto che le associazioni di retinoidi e BPO possono determinare irritazione cutanea, determinando talvolta sospensione della terapia, nonostante l'applicazione di creme dermocosmetiche di comprovata efficacia che migliorano tali effetti collaterali^[7,8]. Per quel che concerne la tollerabilità di questa associazione si osserva che il grado di eritema, secchezza, sensazione di bruciore, erano peggiori nelle prime settimane (Caso 4), ma erano primariamente di moderata intensità e diminuivano continuando la terapia. Questi dati sono confermati dal grado di cheratinizzazione e pH che rimangono pressoché invariati al termine della terapia.

Indirizzo per la corrispondenza

Gabriella Fabbrocini
gafabbro@unina.it

- double-blind, parallel-group, controlled study. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:293-303.
5. Dréno B, Bissonnette R, Gagné-Henley A, et al. Prevention and reduction of atrophic acne scars with adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel in subjects with moderate or severe facial acne: results of a 6-month randomized, vehicle-controlled trial using intra-individual comparison. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:275-86.
6. Gold LS, Baldwin H, Rueda MJ, et al. Adapalene-benzoyl peroxide gel is efficacious and safe in adult female acne, with a profile comparable to that seen in teen-aged females. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9:23-9.
7. Fabbrocini G, Rossi AB, Thouvenin MD, et al. Fragility of epidermis: acne and post-procedure lesional skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31 Suppl 6:3-18.
8. Fabbrocini G, Saint Aroman M. Cosmeceuticals based on Rhealba® Oat plantlet extract for the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 6:1-6.

Materiale informativo destinato ai Sigg. Medici