



Congress Reports

Notizie da congressi, simposi, workshop, meeting e convegni medico-scientifici

Anno XVII - n. 4/2012 - Reg. del Trib. di Roma n. 544 dell'8/11/1996 - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma

Periodicità bimestrale - ©2012 Mediprint S.r.l. a socio unico - Cod. 92/12 - Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma - tel. 06.8845351/2 - fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it - www.mediprint.it - Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM) - Finito di stampare nel mese di dicembre 2012

51° CONGRESSO NAZIONALE ADOI

Assisi, 10-13 ottobre 2012



SIMPOSIO - DERMATITE SEBORROICA E SUSCETTIBILITÀ INDIVIDUALE

12 ottobre 2012

RELAZIONE

Dermatite seborroica Suscettibilità individuale e therapy management

Mariuccia Bucci

MEDIAPRINT

Dermatite seborroica

Suscettibilità individuale e therapy management

Mariuccia Bucci

Dipartimento NutriDermatologia e NutriLipidomica, ISPLAD

La dermatite seborroica (DS) rappresenta un disturbo dermatologico, la cui eziopatogenesi non è stata ancora chiarita. Il riscontro, nei soggetti suscettibili, della *Malassezia furfur* a livello delle zone interessate ha consentito di ipotizzare un ruolo eziopatogenetico di questo fungo. In particolare tale agente sarebbe in grado di reagire con i trigliceridi prodotti dalle ghiandole sebacee, determinando il rilascio di mediatori dell'infiammazione e inducendo quindi il processo infiammatorio caratteristico della patologia.

Il punto cruciale dell'eziopatogenesi è rappresentato dalla suscettibilità individuale, che rappresenta la base della patologia ed è legata a un'alterata composizione dei lipidi di superficie, sia in termini qualitativi sia in

termini quantitativi, con conseguente alterazione della funzione di barriera (Fig. 1) (1).

Le alterazioni lipidiche caratteristiche, nei soggetti predisposti, sono state identificate non solo a livello cutaneo ma anche a livello plasmatico e, recentemente, nelle membrane eritrocitarie. Nei soggetti suscettibili si sovrappone, all'alterata funzione di barriera della cute, la colonizzazione da parte della *Malassezia*, la quale interviene liberando, con la sua attività lipasica, acidi grassi dai lipidi di superficie e favorendo così l'infiammazione.

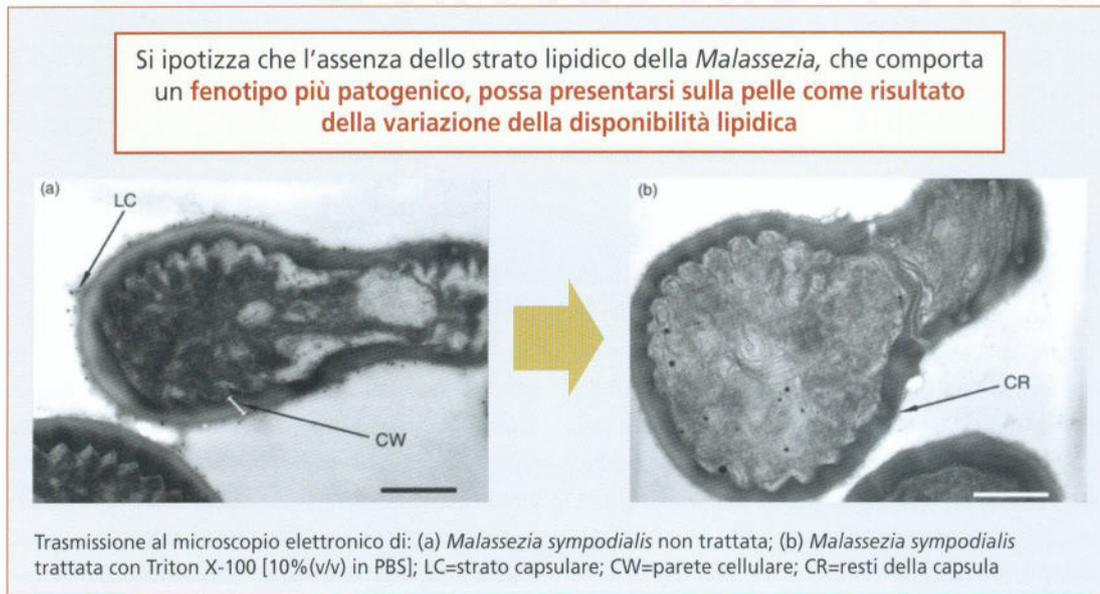
Studi recenti hanno dimostrato, inoltre, che in questi soggetti si può riscontrare un fenotipo di *Malassezia* più patogenico per l'assenza del rivestimento lipidico esterno che, normalmente, le consente di sopravvivere senza stimolare

Figura 1. Le tre sfaccettature eziologiche della forfora e della DS: *Malassezia fungi*, lipidi sebacei, suscettibilità individuale (da: De Angelis J.M. 2005; mod.).

Le alterazioni lipidiche nei soggetti predisposti sono state identificate non solo a livello cutaneo ma anche a livello plasmatico e, recentemente, nelle membrane eritrocitarie



Figura 2. *Malassezia* e capsula lipidica (da: Thomas D.S. 2008; mod.).



Studi recenti hanno dimostrato che nei soggetti predisposti si può riscontrare una tipologia di *Malassezia* caratterizzata da un fenotipo più patogenico per l'assenza del rivestimento lipidico esterno che, normalmente, le consente di sopravvivere senza stimolare il sistema immunitario dell'ospite

il sistema immunitario dell'ospite. Nei soggetti suscettibili la deplezione dei lipidi intercellulari dello strato corneo costringe la *Malassezia* a utilizzare gli acidi grassi liberi come fonte di nutrimento, sottraendoli alla formazione della barriera lipidica (Fig. 2) (2).

Tra i fattori determinanti la suscettibilità individuale c'è anche la reazione infiammatoria prodotta dal soggetto in risposta agli acidi grassi e agli altri metaboliti rilasciati dalla *Malassezia*. L'infiltrazione nella cute, che ne consegue, favorisce infatti l'iperproliferazione delle cellule epidermiche (Fig. 3) (3,4).

Il ruolo delle alterazioni lipidiche è quindi centrale nell'eziopatogenesi della DS. Già nel 1991 il lavoro di Passi et al. aveva documentato la presenza, in soggetti affetti da DS, di alcune deficienze plasmatiche degli acidi grassi polinsaturi dei fosfolipidi delle membrane cellulari e, a livello sebaceo, di deficit di squalene e cere. Il deficit

plasmatico risultava inoltre strettamente correlato a ridotti livelli ematici di vitamina E. Pertanto questi risultati mostravano già come la produzione sebacea, in caso di DS, fosse interessata da un'alterazione del metabolismo lipidico.

Figura 3. Suscettibilità individuale: *Malassezia* e infiammazione (da: Ro B.I. 2005; Dawson T.L. 2007; mod.).

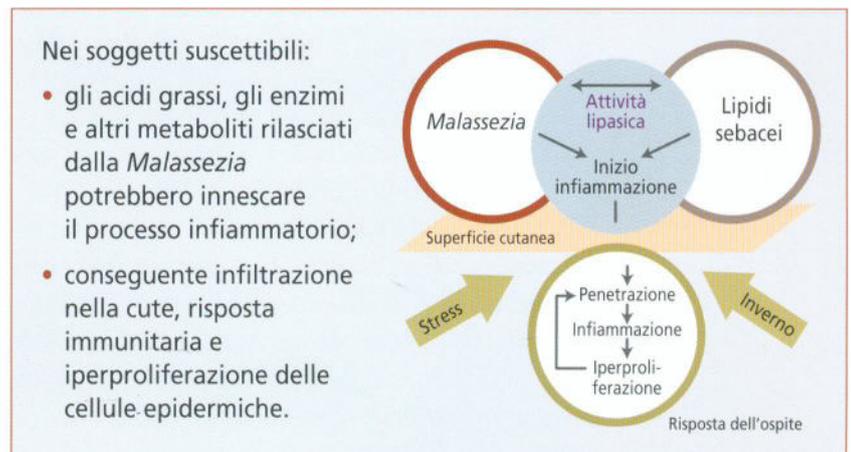


Tabella I. Suscettibilità individuale: alterazioni lipidiche.

Lipidi plasmatici	↑ Acidi grassi saturi	↓ Acidi grassi polinsaturi	Membrane cellulari strutturalmente e funzionalmente irregolari, significativa alterazione nella fluidità, nell'attività dei recettori ed enzimi, nelle sintesi degli eicosanoidi
Lipidi intercellulari (strato corneo)	↓ Acidi grassi liberi	↓ Colesterolo ↓ Ceramidi	Diminuzione dei livelli di componenti lipidici della barriera epidermica con alterazione della capacità di trattenere l'acqua nei tessuti, riduzione della degradazione delle giunzioni intercellulari con formazione delle lesioni visibili sulla superficie cutanea
↓ Vitamina E plasmatica	↓ Squalene	↑ Squalene perossido	Lo squalene perossido induce: ipercheratosi, rilascio di mediatori pro-infiammatori dai cheratinociti

La minore quantità di vitamina E riscontrata potrebbe inoltre non essere sufficiente a garantire al sebo una protezione antiossidante efficace, portando alla formazione di squalene perossido e al successivo sviluppo di una reazione infiammatoria (5).

Volendo inquadrare la situazione in una sorta di schema, si potrebbe dire che a livello dei **lipidi plasmatici** si assiste a un aumento degli acidi grassi saturi e a una riduzione degli acidi grassi polinsaturi, con conseguente alterazione delle proprietà di membrana. A livello dei **lipidi intercellulari** dello strato corneo si ha una riduzione degli acidi grassi liberi, del colesterolo e delle ceramidi. Infine, la riduzione della vitamina E plasmatica determina la riduzione dello squalene con aumento dello squalene perossido e rilascio di mediatori pro-infiammatori (Tab. I). In lavori successivi si è evidenziato che nei bambini con DS in fase attiva è presente un aumento dei livelli plasmatici di acidi grassi essenziali come l'acido oleico, con una riduzione dei livelli di acido linoleico rispetto ai bambini sani. Tali alterazioni si normalizzano in caso di remissione della malattia, suggerendo un deficit transitorio delle delta-6-desaturasi (6).

Le delta-6-desaturasi sono enzimi epatici che ri-

sultano inibiti da diversi fattori: un ruolo di particolare rilevanza è rivestito dalla mancanza di importanti cofattori quali la biotina, le vitamine del gruppo B, il NADH, il magnesio, lo zinco e le proteine (Tab. II).

La **biotina** è una vitamina idrosolubile che agisce come cofattore essenziale per il corretto funzionamento delle carbossilasi che controllano le reazioni chiave nel metabolismo degli acidi grassi. Pertanto il suo deficit rientra nel determinismo e nella patogenesi della DS: dosi farmacologiche di biotina sono in grado di

Tabella II. Deficit delta-6-desaturasi epatiche.

Numerosi fattori inibiscono le delta-6-desaturasi epatiche:

- Mancanza di cofattori: biotina, vitamine gruppo B (B6, B12), NADH, magnesio, zinco, proteine
- Acidi grassi Trans
- Alcool
- Diete ricche in acidi grassi saturi
- Glucocorticoidi
- Alcuni neuropeptidi

Tali fattori possono contribuire ulteriormente a ridurre i livelli di EFA nei tessuti

NADH=cofattore della flavoemoglobina; EFA=acidi grassi essenziali

modificare il metabolismo lipidico. Diversi lavori suggeriscono, infatti, l'utilizzo della biotina per normalizzare il metabolismo lipidico.

Recentemente sono state analizzate, mediante lipidomica, le alterazioni lipidiche della membrana eritrocitaria, che risulta rappresentativa delle riserve sistemiche di acido arachidonico. Gli eritrociti sono responsabili della distribuzione di ossigeno e nutrienti ad altri tessuti e sono quindi rappresentativi dello stato metabolico dell'organismo con un regime costante. Il profilo lipidico plasmatico, invece, riporta un'analisi lipidica la cui informazione si riferisce ad alimentazione e biosintesi a breve termine e quindi meno indicativa della situazione degli altri tessuti. L'analisi del profilo lipidico della membrana eritrocitaria, nei pazienti con DS, ha dimostrato la presenza di un alto livello di acidi grassi saturi, un basso livello di DGLA (acido diomogamma linolenico), alti livelli di acido arachidonico -indicativo dello stato infiammatorio-, e bassi livelli di EPA (acido eicoisapenteico) e DHA (acido decoesaenoico).

Una volta determinato lo squilibrio lipidico di membrana è possibile riequilibrare questo stato lipidico con l'intervento nutraceutico, contribuendo al miglioramento della manifestazione clinica. In uno studio condotto in Italia, infatti, su 70 pazienti con DS cronica, si è evidenziato che col solo trattamento nutraceutico è stato possibile ottenere una riduzione di frequenza delle recidive e un allungamento dei tempi di ricomparsa della recidiva. **È quindi possibile ipotizzare che l'alterazione dell'equilibrio lipidico di membrana, a vantaggio di acidi grassi saturi e acido arachidonico, potrebbe costituire un fattore aggravante dell'infiammazione nei pazienti affetti da DS.**

L'approccio terapeutico distingue, quindi, una terapia d'attacco volta a ridurre i segni e i sintomi della patologia, e una terapia di mantenimento volta a evitare le recidive alla sospensione del trattamento.

Nella terapia di attacco si utilizzano diverse categorie di farmaci: farmaci per la riduzione dell'infiammazione, per la rimozione delle squame, per la riduzione della colonizzazione della *Malassezia* e per la rimozione del sebo. Fra i presidi topici di più recente introduzione emerge l'alukina: gli allumi, selezionati tra il gruppo dei solfati doppi di alluminio e di un metallo alcalino, associati all'acido 18 β glicirretico e al retinil palmitato, svolgono un'azione efficace nel trattamento e nella profilassi delle dermatopatie infiammatorie, in particolare della DS.

La terapia di mantenimento deve, invece, tener conto necessariamente delle alterazioni lipidiche riscontrate in questi pazienti: solo andando a modificare l'alterazione lipidica, presente alla base del processo eziopatogenetico della DS, si può immaginare di migliorare la risposta al trattamento e di ottenere delle remissioni prolungate (Fig. 4) (1-3,7).

La biotina è una vitamina idrosolubile che agisce come cofattore essenziale per il corretto funzionamento delle carbossilasi che controllano le reazioni chiave nel metabolismo degli acidi grassi. Pertanto il suo deficit rientra nel determinismo e nella patogenesi della DS

Figura 4. Terapia di mantenimento.

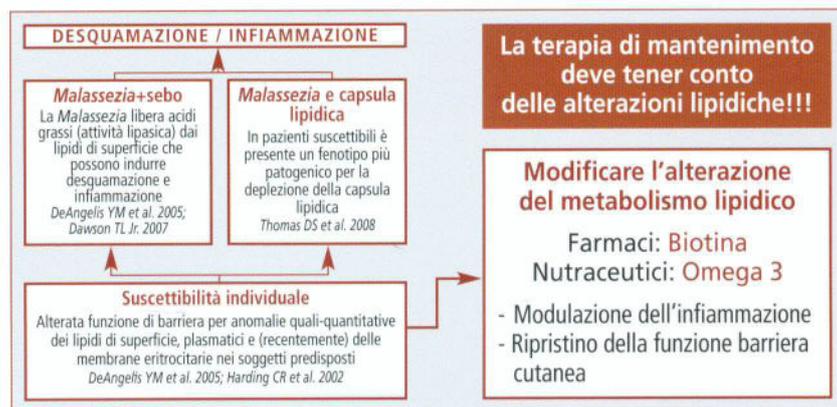
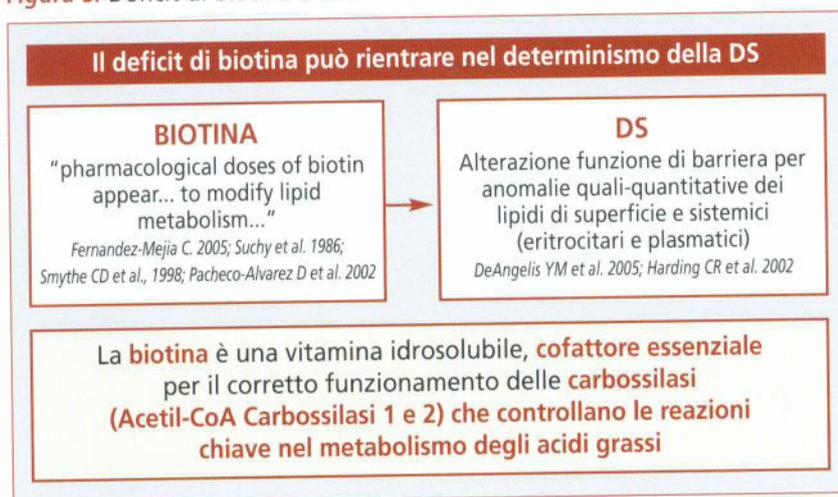


Figura 5. Deficit di biotina e DS.



L'alterazione del metabolismo lipidico può essere modificata in particolare con l'utilizzo della biotina e di nutraceutici contenenti omega 3. Somministrando DHA e ALA (acido alfalino-lenico) a giorni alterni per circa 4 mesi, e quindi forzando la cascata degli omega 3, vengono se-

questrate le delta-5-desaturasi per ridurre i livelli di acido arachidonico.

La biotina invece, somministrata al dosaggio di 10 mg al giorno per almeno 2 mesi, è in grado di migliorare lo stato di remissione e allungare i tempi di recidiva (Fig. 5) (1,7,8-11).

In conclusione quindi, considerando le alterazioni lipidiche descritte in letteratura a livello plasmatico e sebaceo, riscontrate anche a livello molecolare con l'analisi lipidomica, approcci terapeutici di tipo sistemico in grado di fornire una protezione antiossidante e in grado di intervenire a livello del metabolismo lipidico potrebbero rivelarsi efficaci sulla base dei marker biochimici messi in evidenza nella DS. Questo nuovo approccio apre la strada allo sviluppo di nuove strategie sistemiche come complemento o prosecuzione dei tradizionali trattamenti dermatologici per aumentarne l'efficacia, favorire il sollievo dei sintomi e prevenire o posticipare le recidive.

Bibliografia

1. DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: Malassezia fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005;10(3):295-297.
2. Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, Holland KT. In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of Malassezia species. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;54(2):203-214.
3. Dawson TL Jr. Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007;12:15-19.
4. Ro BI, Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005;10(3):194-197.
5. Passi S, Morrone A, De Luca C, Picardo M, Ippolito F. Blood levels of vitamin E, polyunsaturated fatty acids of phospholipids, lipoperoxides and glutathione peroxidase in patients affected with seborrheic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1991;2(3):171-178.
6. Tolleson A, Frithz A, Berg A, Karlman G. Essential fatty acids in infantile seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:957-961.
7. Harding CR, Moore AE, Rogers JS et al. Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. *Arch Dermatol Res* 2002;294(5):221-230.
8. Fernandez-Mejia C. Pharmacological effects of biotin. *J Nutr Biochem* 2005;16(7):424-427.
9. Suchy SF, Rizzo WB, Wolf B. Effect of biotin deficiency and supplementation on lipid metabolism in rats: saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1986;44(4):475-480.
10. Smythe CD, Greenall M, Kealey T. The activity of HMG-CoA reductase and acetyl-CoA carboxylase in human apocrine sweat glands, sebaceous glands, and hair follicles is regulated by phosphorylation and by exogenous cholesterol. *J Invest Dermatol* 1998;111(1):139-148.
11. Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Del Río AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002;33(5):439-447.