

STUDIU RANDOMIZAT COMPARATIV AL EFICACITĂȚII
ȘI TOLERANȚEI UNUI TRATAMENT TOPIC
ANTIINFLAMATOR, SEBOREGULATOR ȘI
ANTIBACTERIAN LOCAL (CONȚINÂND ACID SALICILIC,
ZINC, 5-ALFA AVOCUTA), ASOCIAT CU UN ANTIBIOTIC
TOPIC (METRONIDAZOL), PE SUBIECȚI PREZENTÂND
ACNEE VULGARĂ, FORME UȘOARE ȘI MODERATE

RANDOMIZED COMPARATIVE TRIAL EVALUATING THE
EFFICACY AND TOLERANCE OF A TOPICAL ANTI-
INFLAMMATORY AND ANTIBACTERIAL
SEBOREGULATOR (CONTAINING SALICYLIC ACID +
ZINC + 5 ALPHA AVOCUTA), ASSOCIATING A TOPICAL
ANTIBIOTIC (METRONIDAZOLE), ON SUBJECTS WITH
MILD TO MODERATE ACNE VULGARIS

AURA VLĂDUȚI*

Rezumat

Introducere: Acneea vulgară implică o dereglare a secreției de sebum controlată androgenic, cu apariția de comedoane, ce ulterior dezvoltă o reacție inflamatorie prin acumularea compușilor ce alcătuiesc sebumul și a bacteriilor (*Propionibacterium acnes*) dezvoltate în mediul anaerob, intrafolicular ce întrețin inflamația prin compușii de metabolism propriu. Este deci utilă o abordare triplă, de scădere a secreției de sebum, asociată cu o diminuare a inflamației dar și cu eliminarea suprainfecției bacteriene.

Summary

Background: Acne vulgaris involves a disorder of androgenic controlled sebum secretion, leading to appearance of comedons, which then develop an inflammatory response through accumulation of compounds forming the sebum and of bacteria (*Propionibacterium acnes*) developed in anaerobic environment, maintaining intrafollicular inflammation by their metabolic compounds. A triple approach is therefore

* Serviciul de Dermatologie- Ambulatoriul de Specialitate al Spitalul Clinic "C.F. Witting", București, România
Dermatology Clinic – Specialty Ambulatory of the Clinic Hospital « C.F.Witting » Bucharest, Romania.

Obiectiv: A fost evaluată comparativ eficacitatea și toleranța unui tratament topic constând în substanțe antiinflamatoare, antibacteriene și seboregulate (acid salicilic, Zinc, acid glicolic, 5-alfa avocuta), asociate cu un antibiotic topic, metronidazolul.

Metode: Studiul s-a realizat unicentric, randomizat, cu evaluare comparativă a două zone simetrice pe 30 de pacienți cu acnee vulgară forme ușoare și moderate, timp de 12 săptămâni. 15 pacienți au fost tratați pe jumătate de față cu gel de curățare (acid salicilic 1%, zinc 0.5%) și gel seboregulator și antiinflamator (acid glicolic 6.00%, zinc 1%, 5 alfa avocuta 1%), iar pe cealaltă jumătate de față cu o cremă neutră (Placebo); ceilalți 15 pacienți au fost tratați pe jumătate de față cu asocierea topică gel de curățare + gel seboregulator antiinflamator + metronidazol, iar pe cealaltă jumătate de față cu cremă neutră (Placebo).

Rezultate: Cel mai bun răspuns s-a obținut prin utilizarea celor trei topice asociate: gel de curățare + gel seboregulator antiinflamator + metronidazol (80% dintre pacienți au avut rezultate după primele 4 săptămâni și 20% după 8 săptămâni de tratament) față de cei tratați cu gel de curățare + gel seboregulator antiinflamator: 13% după 4 săptămâni, 20% după 8 săptămâni și 67% după 12 săptămâni de tratament sau mai mult).

Concluzii: Asocierea metronidazolului oferă rezultate mai rapide în acneea vulgară, pacientul devenind mai optimist, mai încrezător și mai răbdător în a duce totul la bun sfârșit.

Cuvinte cheie: Acnee, hiperseboree, acid glicolic, zinc, alfa avocuta, metronidazol.

useful, to decrease the sebum secretion, the inflammation and also the elimination of bacterial superinfection.

Objective: To evaluate the efficiency of topical substances consisting in anti-inflammatory, antibacterial and seboregulative effect (Salicylic Acid-Zinc-Glycolic Acid-5 Alfa Avocuta), associated with a topical antibiotic, metronidazole, versus placebo (a neutral cream).

Methods: Unicentric, randomized, comparative trial, evaluating two symmetrical areas on 30 patients with mild to moderate acne vulgaris. First group of 15 patients were treated on half face with cleansing gel (1% Salicylic Acid, Zinc 0.5%) and anti-inflammatory and seboregulator Gel (Glycolic Acid 6%, Zinc 1%, 5 Alfa Avocuta 1%), versus a neutral cream on the other half of the face. The other group of 15 patients were treated with the combination of a topical cleansing gel + Seboregulator and anti-inflammatory gel + Metronidazole on half face versus Placebo (neutral cream) on the other half.

Results: The best response was obtained by using all three topicals in association: cleaning gel (Salicylic Acid 1%, Zinc 0.5%) + seboregulator anti-inflammatory gel (6.00% Glycolic Acid, Zinc 1%, 5 Alfa Avocuta 1%) + Metronidazole. Patients treated this way reacted positively faster (80% after the first 30 days and 20% after 60 days of treatment) than those treated with cleansing gel + seboregulator and anti-inflammatory gel (27% after 60 days and 73% after 90 days of treatment).

Conclusions: A more complex topical treatment associating Metronidazole gives faster results in acne vulgaris, and the patient become more optimistic, more confident and more patient to carry it all to an end.

Keywords: acne, seborhea, glycolic acid, zinc, alfa avocuta, metronidazole.

Introducere

Acneea vulgară este o afecțiune limitată strict la nivelul foliculului pilosebaceu. Glandele sebacee din acnee au dimensiuni foarte mari. Sebumul este vital pentru menținerea echilibrului tenului și părului, deoarece le protejează de deshidratare excesivă și agresiunea agenților iritanți. Hiperseboreea poate fi cauzată de factori interni [1] (dezechilibrul hormonal):

- premenstrual la fete [2];
- rolul hormonilor androgeni în severitatea acneei la femei adulte [3];
- legătura dintre acneea vulgară la femei și prezența ovarelor polichistice [4,5] sau
- externi (temperaturi crescute, poluare...).

Background

Acne vulgaris is a disease strictly limited to the pilosebaceous follicle. Sebaceous glands of acne become very large. Sebum is vital to maintain balance of skin and hair, as it protects from dehydration and excessive aggression irritants.

Hiperseboreea can be caused by internal factors [1] (hormonal imbalance):

- premenstrual on girls [2]
- the role of androgens in acne severity in adult women [3]
- the link between acne vulgaris in women and the presence of polycystic ovarian [4,5] or
- external (high temperatures, pollution ...).

Glandele sebacee, bine vascularizate, au o activitate predominant controlată de androgeni [6, 7, 8]. Enzima numită 5α -reductază metabolizează testosteronul în dihidrotestosteron (DHT), un puternic androgen, la nivelul pielii [9]. DHT format acționează asupra foliculului pilosebaceu crescând dimensiunea glandelor sebacee și secreția acestora. Seboreea precede instalarea bolii și este prezentă atât la nivelul feței cât și a scalpului.

Boala debutează printr-o acnee comedogenă [10], la început microcomedoane, apoi comedoane închise, care apoi se măresc și devin comedoane deschise [11]. Papulele și pustulele reprezintă leziuni secundare de tip inflamator [12,13] care apar ulterior comedonului, fie el și de dimensiuni microscopice. Unii pacienți rămân în stadiul comedogen de debut, alții evoluează spre stadii avansate prezentând atât comedoane cât și leziuni secundare inflamatorii [12] asociate. Bacteriile joacă un rol subtil în patogeneza acneei [14, 15] ele fiind prezente la nivelul comedoanelor. Dintre aceste, cel mai important rol revine lui *Propionibacterium acnes* [16] care s-a dovedit a fi implicat clar în această afecțiune [17], acesta fiind gram pozitiv microaerofil [18] ce crește cel mai bine în condiții strict anaerobe, deci intrafolicular, folosind sebumul drept nutrient. El contribuie la formarea comedoanelor producând substanțe care duc la ruptura acestora [19]. Apariția comedoanelor este precedată de aglomerarea *Propionibacterium acnes* la nivelul canalului folicular. Acesta eliberează o lipază determinând apariția acizilor grași liberi din trigliceride, foarte comedogenici, determinând reacția inflamatorie de la nivelul foliculului pilosebaceu generând iritarea și distrugerea epitelului folicular. Sebumul revărsat perifolicular produce reacție inflamatorie. *Propionibacterium acnes* produce substanțe toxice care acționează și ele asupra epitelului folicular, ducând la ruptura acestuia; aceste proteaze, lipaze [20], fosfataze, neuraminidaze sunt implicate în mecanismul inflamator de tipul histaminei sau interleukinelor [21, 22]. *Propionibacterium acnes* produce de asemenea porfirine care pot fi ușor vizualizate la nivelul foliculilor pilosebacei cu pori mari având un aspect fluorescent sub lumina lămpii WOOD. Foliculii intens colonizați au o fluorescență caracteristică,

Sebaceous glands, supplied by blood, are predominantly controlled by androgen activity [6,7,8]. 5α -reductase enzyme metabolize testosterone to dihydrotestosterone (DHT), a potent androgen of the skin [9]. DHT acts on the pilosebaceous follicle increasing the size of sebaceous glands and their secretion. Seborrhea occurs before the onset of the condition and is present on the face and scalp.

The disease begins as a comedogenic acne [10], first with microcomedones, then closed comedones, which then become enlarged and even open comedones [11]. Papules and pustules develop as secondary inflammatory lesions [12, 13]. Some patients remain in early comedogenic stage, others evolve to advanced stages showing both comedones and associated inflammatory lesions [12]. Bacteria play a subtle role in the pathogenesis of acne [14,15], and is proved to exist inside comedones. Among these, the most important role is being held by *Propionibacterium acnes* [16] which is clearly involved in this disease [17], by being a gram positive microaerophilic [18] and growing under strictly anaerobic environment, using intrafolicular sebum as a nutrient. He contributes to the formation of comedones producing substances leading to their rupture [19].

The appearance of comedones is preceded by the localization of *Propionibacterium acnes* in the follicular duct. It releases a lipase causing releasing fatty acids from triglycerides, very comedogenic, and causing inflammation of the follicle, leading to further irritation and destruction of pilosebaceous follicle and surrounding skin. Sebum produces perifollicular inflammation. *Propionibacterium acnes* produces toxic substances that act on skin and follicles leading to its rupture; these proteases, lipases [20], phosphatases, neuraminidases are involved in the inflammatory mechanism of histamine or interleukins type [21. 22]. *Propionibacterium acnes* also produces porphyrins which can be easily viewed on the large pore pilosebaceous follicles by looking at the skin under the light of WOOD fluorescent lamp. Heavily colonized follicles become red-orange, characteristically fluorescent. Sebum has a pale yellowish fluorescence. Individuals who show invariably intense fluoresce have a very large number of

de culoare roșu-oranj. Sebumul are o fluorescență ușor gălbuie. Indivizii care prezintă fluorescență intensă prezintă invariabil un număr foarte mare de *Propionibacterium acnes* iar pacienții cu acnee vulgară prezintă o fluorescență incomparabil mai intensă [18] decât cei fără acnee. Fluorescența diminuează semnificativ în urma tratamentelor cu antibiotice și anteseboreice.

În concluzie este necesară scăderea secreției de sebum, ce reprezintă suportul nutritiv pentru *Propionibacterium acnes* (gel curățare și gel tratament conținând atât extracte de plante –avocado: 5 alfa-avocuta, cu rol inhibitor asupra 5 alfa-reductazei, alături de acid salicilic, acid glicolic și Zinc, cu rol bactericid) și tratarea cu antibiotic (metronidazol cu rol antiparazitar și bactericid) pentru eliminarea anaerobului *Propionibacterium acnes* și sporirea eficacității tratamentului topic.

Pacienți și metode

Studiul a fost unicentric, randomizat, de tip simplu orb, realizat pe o perioadă de 12 săptămâni și a inclus 30 de voluntari caucazieni. Fiecare pacient a fost evaluat prin examen clinic, biochimic, hematologic, examen bacteriologic și micologic din pustule. Pentru clasificarea clinică s-a utilizat scara Burton (23, 24) (Tabel 1).

Tabel 1. Clasificarea severității acneei conform scalei Burton

Grad 0	fără leziuni
Grad 1	comedoane închise, deschise și foarte puține papule și pustule
Grad 2	comedoane închise, deschise mai multe papule și pustule, distribuite pe o suprafață mai mare
Grad 3	comedoane închise, deschise și multe pustule pe mai mult din jumătate din față
Grad 4	comedoane închise, deschise și număr mare de papule și pustule, chiar nodulare
Grad 5	toată fața prezintă comedoane închise, deschise, papule, pustule numeroase și noduli rari
Grad 6	toată fața prezintă comedoane închise, deschise, papule, pustule numeroase, numeroși noduli, chiar dispuși în placarde

Au fost recrutați pacienții care nu aveau antecedente medicale recente (sub 30 zile), chirurgicale, anestezice sau de orice natură să afecteze zonele tegumentare sau structurile

Propionibacterium acnes on the skin and patients with acne vulgaris present an incomparably more intense fluorescence [18] than those without acne. Fluorescence diminishes significantly after treatment with antibiotics and anteseboreics.

As a conclusion, it is necessary to decrease the secretion of sebum, considered to be the nutritional support for *Propionibacterium acnes* (using cleansing gel and treatment gel containing the plant extract (avocado) 5 alpha-avocuta, (a 5 alpha-reductase inhibitor), salicylic acid, glycolic acid and Zinc, for the bactericidal role) and treatment with antibiotics (metronidazole with antiparasitic and bactericidal role) to eliminate anaerobic *Propionibacterium acnes* and increasing efficacy of topical product.

Patients and methods

The trial was designed as unicentric, randomized, single blind, conducted over a period of 12 weeks and included 30 Caucasian volunteers. Each patient was evaluated by clinical examination, biochemical, haematological, bacteriological and mycological examination of pustules. Burton classification scale was used for clinical staging [23, 24] (Table I).

Table I. Burton classification score for clinical staging

Stage 0	no lesions
Stage 1	closed comedones, open comedones and few pustules
Stage 2	closed comedones, open comedones and more pustules, affecting a large area
Stage 3	closed comedones, open comedones and large number of papules and pustules, affecting 50% of the face area
Stage 4	closed comedones, open comedones and large number of papules and pustules, even nodular
Stage 5	all face presents closed comedones, open comedones, many papules, pustules and rare nodules
Stage 6	all face presents closed comedones, open comedones, many papules, pustules numerous, nodules, even developed to placards

Patients who were recruited had no or recent (less than 30 days) medical or surgical history, anesthesia of any areas or underlying structures affecting the skin needed to be studied, and met

subiacente acestora necesare a fi studiate, și care îndeplineau următoarele criterii de includere: sex masculin/feminin; vârsta peste 18 ani; diagnosticați cu stadii ușoare și medii de acnee vulgară; având consimțământul liber exprimat, semnat în clar și indescifrabil după informarea scrisă și verbală a acestora asupra scopului studiului precum și a modalității acestuia de desfășurare dar și asupra drepturilor acestora; excluși din alte studii în desfășurare.

S-au exclus persoanele care: sunt însărcinate/alăptează, prezintă orice altă dermatoză/maladie acută sau cronică suprapusă diagnosticului primar de includere în studiu, care ar putea interfera tratamentul sau l-ar putea afecta în sensul apariției efectelor adverse sau nedorite, precum și subiecți având un tratament în derulare, topic sau sistemic sau chiar întrerupt dacă acesta a fost efectuat la mai puțin de 4 săptămâni de la data începerii studiului.

Pacienții prezentau o acnee ușoară sau medie (gradul 1-2 și 3-4) (Figura 2), cu fototipuri ale pielii variind de la tipul II la IV, caucasieni, și au fost împărțiți în două grupe tratate diferit. Secvența de alocare a fost generată folosind Random Allocation Software v1.0.0. Tuturor pacienților li s-a făcut o evaluare comparativă a două zone simetrice (cei doi obraji). Întrucât pacienții din grup nu prezintă leziuni severe nodulare (stadiile 5-6), macrofotografia folosită de noi în studiu (față/profil dreapta/stânga) reflectă corect tipul și gradul leziunilor de acnee (pentru că trebuie ținut cont de faptul că fotografic leziunile nodulare apar sub forma unor papule). (Table 2)

Table 2. Criteriul principal de analiză (evaluare) folosit a fost reprezentat de scorul clinic al eficacității globale evaluat de către investigator în cadrul vizitelor din vizita inițială și săptămâna 4, 8, 12, după o scară de la 1 la 6:

Neschimbat	0
Efect slab, difuz	1
Efect slab, dar omogen	2
Efect moderat, difuz	3
Efect moderat, dar omogen	4
Efect cvasitotal, dar care nu interesează întreaga zonă atinsă	5
Efect total	6

the following inclusion criteria: male / female, age over 18 years old, diagnosed with early or medium stages of acne vulgaris, having their expressed consent, signed and clearly written after informing them about the purpose of the study and its development and also about their rights, and who were excluded from other studies in progress.

They excluded subjects who: were pregnant / breastfeeding, had any other acute / chronic dermatosis or other condition superimposed on primary diagnosis, which could interfere with treatment or could affect the occurrence of adverse or undesirable effects, and subjects with any ongoing treatment, topical or systemic, even discontinued if it was conducted less than 4 weeks before the study began.

Patients had mild or moderate acne (grade 1-2 and 3-4), with skin phototypes ranging from type II to IV, Caucasians, and were divided into two groups differently treated. Allocation sequence was generated using the Random Allocation Software v1.0.0. A comparative assessment of two symmetrical parts (both cheeks) was performed on all patients. Since patients did not have severe nodular lesions (stages 5-6), we used macrophotography (front / profile right or left) to accurately reflect the type and degree of acne lesions (we must be kept in mind that nodular lesions appear as papules in photography) (Table 2).

Secondary evaluation criteria were: clinical quotation (injury severity) scale assessed using

Table 2. The primary analysis (evaluation) score used was the clinical global efficacy assessed by the investigator during the initial visit and the visits after 4, 8, 12 weeks using a 6 stage scale

Unchanged	0
Weak diffuse effect	1
Thin, but uniform effect	2
Moderate, diffuse effect	3
Moderate, but homogeneous effect	4
Almost total effect, but not interesting the whole affected area	5
Total effect	6

Criterii secundare de evaluare au fost : cotația clinică (severitatea leziunilor) evaluată după scara Burton, precum și scorul de toleranță a produselor testate. Folosirea macrofotografiei ca metodă standardizată cu ocazia fiecărei vizite a permis urmărirea evoluției în timp a leziunilor. (Tabel 3)

Tabel 3. Toleranța a fost cotate pe o scară de la 0 la 4

Absența oricărui efect advers	0
Efect advers nesemnificativ	1
Efect advers moderat	2
Efect advers important-necesită întrerupere temporară a administrării produselor test	3
Efect advers sever-necesită încheierea prematură a studiului și tratament de specialitate al patologiei nou apărute	4

Suplimentar s-a realizat o autoevaluare a fiecărui pacient folosind un chestionar ce include o evaluare a scorului clinic similară celei realizate de către investigator, precum și un set de 8 întrebări prin care sunt apreciate calitățile cosmetice ale fiecărui produs primit.

Formulele concepute pentru topice conferă o absorbție maximă a produselor testate. Acestea au fost supuse testărilor reglementate prin normativele Consiliului European cu privire la tolerabilitatea cutanată și oculară, a proprietăților hidratante cât și a potențialului sensibilizant. Aplicațiile cutanate locale s-au făcut de 2 ori pe zi.

Nu au fost permise alte asocieri de tratamente în afara celor stabilite.

15 pacienți au fost tratați pe un obraz cu gelul de curățare (acid salicilic 1%, zinc 0.5%) + gelul tratament seboregulator antibacterian (acid glicolic 6%, zinc 1%, 5 alfa avocuta 1%), iar pe celălalt obraz cu o cremă neutră având aceleași caracteristici din punct de vedere al texturii și culorii. Ceilalți 15 pacienți au fost tratați cu gelul de curățare + gelul tratament seboregulator antibacterian la care s-a adăugat metronidazol 0,75%, iar pe celălalt obraz cu aceeași cremă neutră ca și la primul grup.

Analiză statistică

Toate analizele statistice au fost procesate folosind programul SPSS 19.0 for Windows. Pentru toate testele, o valoare $p < 0.05$ a fost considerată ca fiind semnificativă statistic.

Burton scale and tolerance score. Using macro-photography as standardized method on each visit allowed the evaluation of the temporal evolution of lesions (Table 3).

In addition to that, a self-assessment made of each patient using a questionnaire was also

Table 3. Tolerance was rated on a scale of 0-4

Absence of any adverse effect	0
Insignificant adverse effect	1
Moderate adverse effects	2
Important side effect, requiring temporary interruption of the administration of test product,	3
Severe adverse effect, requiring premature ending of the study and specialty treatment of emerging pathology).	4

performed, including an assessment of clinical score similar to that made by the investigator, and a set of eight questions evaluating cosmetic qualities of each product received.

Topical formulations are designed to give maximum absorption of the tested products. They were subjected to testing standards regulated by the European Council on skin and ocular tolerability, moisturizing properties and sensitizing potential. Local skin applications were made 2 times a day.

No other associated treatments were permitted, except for the ones mentioned in the trial protocol.

15 patients were treated with cleansing gel (1% salicylic acid, zinc 0.5%) + gel seboregulator antibacterial treatment (glycolic acid 6%, zinc 1%, 5 alpha lawyer 1%) on half face (cheek) and on the other cheek a neutral cream with the same characteristics in terms of texture and color was used for comparison. The other 15 patients were treated with cleansing gel + seboregulator gel plus, antibacterial therapy (0.75% metronidazole) on half face compared to the same neutral cream as the first group, on the other half of the face.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 19.0 software for Windows. For all tests a value of $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Rezultate

Dintre cei 15 pacienți tratați cu asocierea de seboregulator și Metronidazol, în urma evaluării făcute de către investigator, rezultă:

- 12 pacienți (80%) au înregistrat un efect total cu dispariția simptomelor după 4 săptămâni.
- 3 pacienți (20%) au obținut remisie totală după 8 săptămâni (un pacient a prezentat după 4 săptămâni un efect cvasitotal, iar 2 dintre ei un efect moderat omogen).

Dintre cei 15 pacienți tratați cu seboregulator fără asociere de Metronidazol, în urma evaluării rezultă:

- 2 pacienți (13,3%) au prezentat remisie totală după 4 săptămâni de tratament.
- 3 pacienți (20%) au prezentat remisie cvasitotală după 4 săptămâni de tratament, iar efect total după 8 săptămâni.
- 5 pacienți (33,3%) au obținut după 4 săptămâni de tratament un efect slab dar omogen, după 8 săptămâni remisie moderată, dar omogenă, iar după 12 săptămâni efect total.

Restul de 5 pacienți (33,3%) nu au obținut efectul total după 12 săptămâni, dar au preferat să rămână sub tratament și sub observație, astfel:

- 4 subiecți (26,6%), după 4 săptămâni de tratament au prezentat un efect slab difuz, după 8 săptămâni de tratament efect moderat omogen, după 12 săptămâni efect cvasitotal, iar după 16 săptămâni efect total.
- 1 subiect (6,6 %) a avut după 4 săptămâni de tratament efect slab difuz, după 8 săptămâni efect slab dar omogen, după 12 săptămâni efect moderat omogen, după 16 săptămâni efect cvasitotal, după 20 săptămâni efect total (Figura 1).

Din punct de vedere al toleranței, 3 pacienți (10% din totalul de participanți) au înregistrat efecte secundare neînsemnate la preparatele cu acid salicilic pe zona pe care s-a aplicat crema activă comparativ cu cealaltă zonă pe care s-a aplicat crema neutră, ce nu a prezentat reacții adverse, efecte care au cedat spontan, și care au scăzut în intensitate, dispărând pe parcursul tratamentului, ce nu a necesitat întrerupere.

Restul pacienților nu au înregistrat efecte secundare de nici un fel.

Results

Of the 15 patients treated with the combination of seboregulator and metronidazole, the evaluation made by the investigator resulted as follows:

- 12 patients (80%) had a total effect: the disappearance of symptoms after 4 weeks.
- 3 patients (20%) achieved complete remission after 8 weeks (one patient had almost total effect after 4 weeks and 2 of them had an homogeneous, moderate effect).

Of the 15 patients treated with e seboregulator without association of metronidazole, the evaluation resulted as follows:

- 2 patients (13.3%) had complete remission after 4 weeks of treatment.
- 3 patients (20%) experienced almost complete remission after 4 weeks of treatment and total effect after 8 weeks.
- 5 patients (33.3%) obtained a weak but homogeneous effect after 4 weeks of treatment, medium but homogeneous remission after 8 weeks, and total effect after 12 weeks.

The remaining 5 patients (33.3%) did not obtain the total effect after 12 weeks but preferred to remain under treatment and observation, as follows:

- 4 subjects (26.6%) showed a weak, diffuse effect after 4 weeks of treatment, a moderate homogeneous effect after 8 weeks, almost total effect after 12 weeks and complete effect after 16 weeks of treatment.
- 1 subject (6.6%) had a diffuse effect after 4 weeks of treatment, weak but uniform effect after 8 weeks, homogeneous, moderate effect after 12 weeks, after 16 weeks almost total effect, total effect after 20 weeks. (Figure 1).

In terms of tolerance, 3 patients (10% of participants) reported minor side effects for preparations with salicylic acid in the active cream that was applied compared to the other area the neutral cream has been applied on, which did not show adverse effects. These side effects disappeared spontaneously, and decreased in intensity and disappear during treatment, which did not require interruption. The remaining patients have not experienced any side effects.

Discuții

Prezența în grupul de studiu și a persoanelor mature, nu doar a tinerilor, dovedește faptul că acneea, deși boală a adolescenței, netratată sau tratată inconsecvent își poate prelungi evoluția și spre maturitate. Toți pacienții incluși au prezentat leziuni de acnee încă din adolescență. Dintre cei 30 de subiecți, 70% au vârste cuprinse între 18 și 30 de ani (din 21 de subiecți, 11 au între 18 și 20 ani), iar 30% se situează între 30 și 55 ani (Figura 7). Deși toți pacienții au prezentat acnee din adolescență, 46,6% nu au efectuat niciun tratament, 26,6% au făcut un singur tratament, 16,6% două tratamente anterioare, iar 10% 3 tratamente anterioare (Figura 6). Menționăm că aceste tratamente anterioare au fost efectuate cu cel puțin o lună înaintea începerii studiului. Prezența mai numeroasă a pacienților de sex feminin (66%) față de sexul masculin (34%), se datorează probabil faptului că acestea sunt mult mai preocupate de aspectul fizic decât bărbații (Figura 8). Uneori prezentarea la medic și determinarea pacientului de a duce la capăt un tratament s-au datorat schimbării locului de muncă (bancă, relații cu publicul), care nu permitea prezența leziunilor de acnee pe față. Alte două paciente au ajuns la dermatolog indirect, trimise de ginecologul care le trata pentru infertilitate și respectiv menstruu ne-regulate, amândouă pacientele prezentând ovare polichistice și discret hirsutism.

Ca o observație, prezentarea la doctor s-a făcut în momentul în care pacientul a avut o motivație solidă și a conștientizat aspectele legate de implicațiile psihosociale ale afecțiunii, întrucât acneea rămâne o afecțiune cutanată cu un impact vizual deosebit, boala apărând îndeosebi la nivelul feței.

După mediul de viață, 73% dintre pacienți proveneau din mediul urban și 27% din mediul rural. (Figura 4)

Deși studiul trebuia derulat pe parcursul a 12 săptămâni, totuși din curiozitate am prelungit tratamentul (ca interval de timp) pentru cei care în momentul împlinirii celor 12 săptămâni de tratament prezentau o ameliorare importantă, dar nu o remisie. S-a dovedit că acestora le-au mai fost necesare încă 4 și respectiv 8 săptămâni de tratament pentru a înregistra dispariția

Discussion

Presence in the study group of mature subjects, not just young subjects, shows that acne, although disease of the adolescence, untreated or inconsistently treated could extend its development to adulthood. All patients had acne lesions of since adolescence. Of the 30 subjects, 70% are between 18 and 30 years old (out of 21 subjects, 11 were between 18 and 20 years old) and 30% are between 30 and 55 years old. Although all patients had acne in adolescence, 46.6% did not carry out any treatment, 26.6% had one treatment, 16.6% two prior therapies and 10% three prior therapies. Note that these previous treatments were performed at least one month before the study began. Larger presence of female subjects (66%), more than males (34%), is probably due to the fact that they are more concerned of their look than men. Sometimes the visit to the doctor and patient's determination to carry through the treatment were due to job changes (bank, public relations), which did not allow the presence of acne lesions on the face. Two other patients reached indirectly the dermatologist, first going to gynecologist for infertility and irregular periods, polycystic ovaries, both patients presenting discrete hirsutism.

As an observation, visit to the doctor was performed when the patient had a strong motivation and realized the psychosocial implications of this condition, skin disorders as acne remaining a particular condition with a strong visual impact, occurring especially in the face.

Judging by the living environment, 73% of patients were from urban areas and 27% in rural areas.

Although the study was planned for a period of 12 weeks, however out of curiosity I extended treatment period for those who on reaching the 12 weeks period showed significant improvement but not remission. It turned out that this extension of period has been proved to be effective for 4 to 8 weeks of treatment depending on the stage to record the disappearance of

simptomelor. Aproximativ 50% dintre subiecți aveau acnee atât pe față cât și pe toracele posterior, umeri, brațe mai frecvent. Tratamentul s-a derulat concomitent cu cel pentru față cu aceleași rezultate. Precizăm de asemenea, că vizitele tuturor acestor pacienți din studiu, nu s-au terminat odată cu închiderea acestuia. Ei au continuat să se prezinte la consultații, fie pentru depigmentări, fie pentru umplerea cu acid hialuronic a cicatricilor atrofile, fie pentru procedee de microdermabraziune sau peeling chimic, cu scopul eliminării hiperpigmentărilor reziduale, sau a cicatricilor atrofile, ca de altfel și pentru continuarea tratamentelor trofice sebo-regulatoare, de întreținere.

În cadrul investigațiilor s-au făcut determinări biochimice, hematologice, markeri infecțioși, examene parazitologice, determinări hormonale, etc.

Ca urmare:

- La examenul bacteriologic, din pustule s-au evidențiat germeni Gram negativi (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, etc), frecvent la cei care au făcut anterior tratamente cu antibiotice orale, sau coci (*Staphylococcus epidermitis*).
- A fost evidențiată și prezența *Propionibacterium acnes* (Gram pozitiv, Microaerofil, care crește cel mai bine în condiții strict anaerobe, deci intraforicular), la majoritatea pacienților. Evidențierea s-a făcut cu lampa WOOD pe culturi prin vizualizarea porfirinelor produse de *Propionibacterium acnes*.
- În 8 cazuri s-a observat prezența *Pityrosporum* la nivelul foliculului pilosebaceu.
- La determinările biochimice o persoană a prezentat ASLO = 600 u/ml și un exudat faringian cu *Streptococ Beta Hemolitic* prezent (pacienta fiind profesoară de înot, având 31 ani, petrecând în piscină aproximativ 8 ore pe zi și având un îndelungat contact cu clorul atât în aerul umed dar și în apă, căldura umedă determinând o hidratare ductală exagerată, favorizând leziunile de acnee), iar o alta a prezentat un PCR = 3,95 mg/l chimie umedă (biochimie); hematologic avea:

simptoms. Approximately 50% of subjects had acne on both front and back torso, shoulders and arms more frequently. Treatment was carried out simultaneously as for the face with the same results. It is important to note also that all these patients did not end visits after study closure. They continued to visit the dermatologist, for either depigmentation or hyaluronic acid filling of atrophic scars, or microdermabrasion or chemical peel procedures in order to eliminate residual hyperpigmentation or atrophic scars, as well as for further sebo-regulator trophic treatment and maintenance.

The investigations included biochemical, haematological, infectious markers, parasitological examinations, hormonal determinations, etc.

As a result:

- The bacteriological examination of pustules revealed the presence of Gram negative bacteria (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, etc.) or cocci (*Staphylococcus epidermidis*), often in those patients who have received previous treatment with oral antibiotics.
- The presence of *Propionibacterium acnes* was highlighted (Gram positive, microaerophilic, which grows best under strictly anaerobic, specifically intraforicular) in most patients. Highlighting was made by viewing the porphyrins produced by *Propionibacterium acnes* culture using the WOOD lamp.
- The presence of *Pityrosporum* inside pilosebaceous follicle was observed in 8 cases.
- One patient presented biochemical determination of ASLO = 600 u / ml and beta hemolytic streptococcal positive pharyngeal exudate (the patient was a swimming teacher, 31 years old, spending about 8 hours a day in the pool and having long contact with the chlorine in moist air and in water, moist heat causing excessive ductal hydration, promoting acne lesions), and another patient presented a PCR = 3.95

WBC = $15,10 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, cu Ne = $9,54 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Eo = $0,548 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Mo = $1,050 \cdot 10^3/\text{mm}^3$; la coagulare fibrinogenul a fost 450 mg/dl, iar ca markeri infecțioși prezenta anticorpi antihelicobacter pylori = 7,02 U/ml (singura pacientă cu acnee vulgară care a prezentat helicobacter pylori). Această pacientă a fost diagnosticată histopatologic cu dermatită pustuloasă infundibulară și foliculară (s-a făcut chiar recomandarea unui diagnostic diferențial între o dermatită pustuloasă infundibulară și foliculară infecțioasă - bacteriană, fungică sau virală, și o dermatită pustuloasă infundibulară și foliculară fără agent infecțios). Pe secțiunile colorate H&E nu s-au identificat agenți infecțioși sau modificări citopatiche virale, dar s-a recomandat efectuarea unor culturi prin leziunile pustuloase, care au arătat prezența Staphilococcus aureus hemoliticus pentru care a efectuat și tratament conform antibiogramei. Această pacientă în vârstă de 37 ani a fost investigată aproximativ 2 ani pentru LEC, Paraporiazis acut, Papuloză Limfomatoidă și Papuloză atrofică DEGOS, derulând o serie de tratamente cum ar fi Dapsonă, Prednison, antibiotice orale, etc., dar nimeni nu a tratat-o de acnee, pacienta prezenta foarte multe leziuni reziduale cicatriciale, unele hiperpigmentate, dar și leziuni active papulopustuloase. Surprinzător răspunsul la tratamentul topic a fost foarte rapid (4 săptămâni). În afara tratamentelor generale nimeni niciodată nu i-a recomandat vreun topic în afara betadinei soluție. Precizăm că restul pacienților nu au prezentat modificări biochimice sau hematologice.

- Din punct de vedere endocrinologic: s-a constatat că toate femeile prezentau o exacerbare premenstruală a acneei. Nu s-a putut dovedi că ar exista o variație a secreției de sebum sau a compoziției acestuia pe parcursul ciclului menstrual. Cele trei paciente cu acnee post menopauză (care aveau istoric de acnee) au prezentat la analize discret hiper-

mg / l wet chemistry (biochemistry), hematology: WBC = $15.10 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, with We = $9.54 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Eo = $0.548 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Mo = $1.050 \cdot 10^3/\text{mm}^3$; fibrinogen was recording a value of 450 mg / dl, and infectious markers antihelicobacter pylori antibodies = 7.02 U / ml (one patient who presented helicobacter pylori associated to acne vulgaris). This patient was histologically diagnosed with pustular infundibular and follicular dermatitis (there was even recommended a differential diagnosis between pustular infundibular dermatitis with follicular infections - bacterial, fungal or viral, and pustular infundibular and follicular dermatitis non-infectious agent. In sections stained H & E infectious agents were not identified nor viral cytopathic changes, but recommendation for performing cultures through pustular lesions was made, later showing the presence Staphilococcus hemoliticus aureus which indicated the adequate treatment according to antibiogram. This 37 years old patient was investigated for about two years for Chronic Lupus, Acute Parapsoriasis, Atrophic Lymphomatoid Papulosis and DEGOS Papulosis, scrolling for a series of treatments such as dapson, prednisone, oral antibiotics, etc., but no one treated her acne, this patient having many residual injuries, some hyperpigmented, and active papulopustulosa lesions.

- Surprisingly response to topical therapy was very rapid (4 weeks). Besides never advised general treatments, only Betadine solution was recommended. The remaining patients showed no biochemical or hematological changes.
- From the endocrinologist's point of view: it was found that all women had premenstrual exacerbation of acne, unable to prove that there was a variation of sebum secretion and its composition during the menstrual cycle. The three

androgenism (fără a prezenta hirsutism). Dintre celelalte paciente doar două prezentau hiperandrogenism: cea de 18 ani făcuse în acest sens tratament cu Siofor timp de 2 ani (și pentru reglarea ciclurilor menstruale), iar cealaltă pacientă de 19 ani a fost tratată de endocrinolog cu spironolactonă. Ambele au avut o încercare anterioară de tratare a acneei. În rest examenele endocrinologice nu au prezentat modificări. O singură pacientă în vârstă de 36 de ani, care prezenta acnee ușoară gradul 2 și hirsutism, s-a constatat că prezenta și ovare polichistice, asociate cu sterilitate, deci un posibil sindrom PCO, pentru care efectua tratament endocrinologic adecvat.

- Din punct de vedere al dietei, singura observație făcută de către 4 dintre pacienți a fost că de fiecare dată (în mod repetat) în urma consumului exagerat de ciocolată au înregistrat un număr crescut de leziuni papulopustuloase.

Evoluție

Cei 15 pacienți tratați doar cu keratolitic, seboregulator antibacterian, antiinflamator, fără metronidazol au avut o evoluție mai lentă, necesitând un interval mai mare de timp ca tratament (peste 8 săptămâni), în vederea obținerii unei remisii (Figura 3).

Menționăm un lucru foarte important și anume faptul că am ales formele ușoare și moderate de acnee (Figura 5) pentru a putea obține dispariția leziunilor, nu doar ameliorări (folosind aceste tratamente topice: antiinflamator, antibacterian, seboregulator, keratolitic), întrucât scopul a fost să nu apelăm la alte scheme mai complexe de tratament care ar fi fost necesare pentru o formă mai severă de acnee.

Precizăm că pacienții care au făcut anterior studiului diferite tratamente endocrinologice (pentru reglarea menstruelor, pentru hiperandrogenism, dismenoree) sau cu antibiotice orale (la cei cu exudate faringiene, nazale, etc cu probleme în sfera ORL), sau alte tratamente antiacneice, au intrat în studiul nostru după cel puțin o lună de pauză.

patients with acne after menopause (who had a history of acne in the past) reported discrete hiperandrogenism (without hirsutism). Of the other patients, only two had hiperandrogenism: one 18 years old female who had SIOFOR for 2 years as treatment (to regulate menstrual cycles), and one 19 years old female previously treated by endocrinologist with spironolactone. Both had a previous attempt for acne treatment. Otherwise endocrinological examinations showed no changes. One female, 36 years old, which showed mild acne and hirsutism stage 2, was found to present polycystic ovaries associated with sterility, considering a possible PCO syndrome, for which appropriate endocrinological treatment was recommended.

- In terms of diet, the only remark made by four of the patients was that every time (repeatedly) from excessive consumption of chocolate a high number of papulopustulosa lesions were reported.

Evolution

The 15 patients treated with keratolytic, seboregulator antibacterial, anti-inflammatory without metronidazole had a slower rate of remission, requiring a longer period of time as treatment (more than 8 weeks) to achieve complete results.

It is important to mention the fact that we have chosen mild and moderate forms of acne in order to obtain complete disappearance of lesions, not only improvements (using these topical treatments: anti-inflammatory, antibacterial, seboregulator, keratolytic), since the goal was to not seek other more complex treatment regimens that would have been necessary for a more severe form of acne.

The patients who have received previous endocrine treatments (to regulate menses, for hiperandrogenism, dysmenorrhea) or oral antibiotics (those with pharyngeal exudates,

Procentual, dintre cei 15 pacienți tratați fără Metronidazol, 67% au răspuns după 12 săptămâni sau mai mult de tratament, 20% după 8 săptămâni de tratament și doar 13% după numai 4 săptămâni de tratament, spre deosebire de ceilalți tratați și cu Metronidazol care au avut nevoie de 4 săptămâni de tratament pentru 80% dintre ei, și de 8 săptămâni de tratament pentru 20% dintre ei. Dintre cei 15 pacienți tratați fără Metronidazol:

- 2 pacienți (13,3%) au înregistrat remisie în 4 săptămâni de tratament;
- 3 pacienți (20%) au înregistrat remisie în 8 săptămâni de tratament;
- 5 pacienți (33,3%) au înregistrat remisie în 12 săptămâni de tratament;
- 4 pacienți (26,6%) au înregistrat remisie în 16 săptămâni de tratament;
- 1 pacient (6,6 %) a înregistrat remisie în 20 de săptămâni de tratament.

Dintre cei 15 pacienți tratați și cu Metronidazol:

- 2 pacienți (80%) au avut nevoie de 4 săptămâni de tratament;
- 3 pacienți (20%) au avut nevoie de 8 săptămâni de tratament.

Concluzii

Așa cum se poate observa din acest studiu, o parte dintre pacienți au mai încercat anterior diferite terapii (cu rezultate satisfăcătoare), dar greșeala tuturor a fost una singură și anume: după obținerea unor ameliorări importante sau chiar a unei remisii, pacienții au oprit tratamentul sau au apelat la diferite creme cosmetice de întreținere, care nu se adresau tipului lor de ten mixt - seboreic, această conduită fiind biletul sigur către recidivă. De aceea ei trebuiesc informați de la început că după dispariția leziunilor, tratamentul se simplifică gradat dar nu se oprește pentru a obține un succes de lungă durată.

Din studiu reiese clar faptul că un tratament topic mai complex cu o asociere de antibiotic - Metronidazol duce la rezultate mult mai rapide, în acest fel pacientul devenind mult mai optimist, mai încrezător și mai răbdător în a duce totul la bun sfârșit.

nasal, etc. in the field of ENT problems), or other acne treatments have been included in our trial after at least one month break.

Out of the 15 patients treated without metronidazole, 67% responded after 12 weeks or more of treatment, 20% after 8 weeks of treatment and only 13% after only 4 weeks of treatment, unlike the others treated with metronidazole. It took 4 weeks for 80% of them, and 8 weeks for 20% of them to reach complete results.

Of the 15 patients treated without metronidazole:

- 2 patients (13.3%) had remission within 4 weeks of treatment;
- 3 patients (20%) had remission within 8 weeks of treatment;
- 5 patients (33.3%) showed remission in 12 weeks;
- 4 patients (26.6%) had remission within 16 weeks of treatment;
- 1 patient (6.6%) showed remission in 20 weeks.

Of the 15 patients receiving metronidazole:

- 12 patients (80%) needed treatment for 4 weeks;
- 3 patients (20%) needed treatment for 8 weeks.

Conclusions

Some patients have previously tried various therapies (with satisfactory results), but the mistake was only one, as follows: after obtaining significant improvement or even remission, patients stopped treatment or have resorted to various cosmetic creams maintenance not addressed to their skin type mixed- seborrheic, this certainly leading to relapse. Therefore they must be informed at the outset that after the disappearance of lesions, treatment is easily but gradually stopped to get a long-term satisfactory result.

It is clear that a more complex topical treatment with a combination of antibiotics - metronidazole leads to results much faster, thus making the patient more optimistic and more confident to carry it all to the end.

Figura 1. Remisia în timp a leziunilor pe cele două grupuri de pacienți (în paralel)
Figure 1. Evolution in time for the two groups

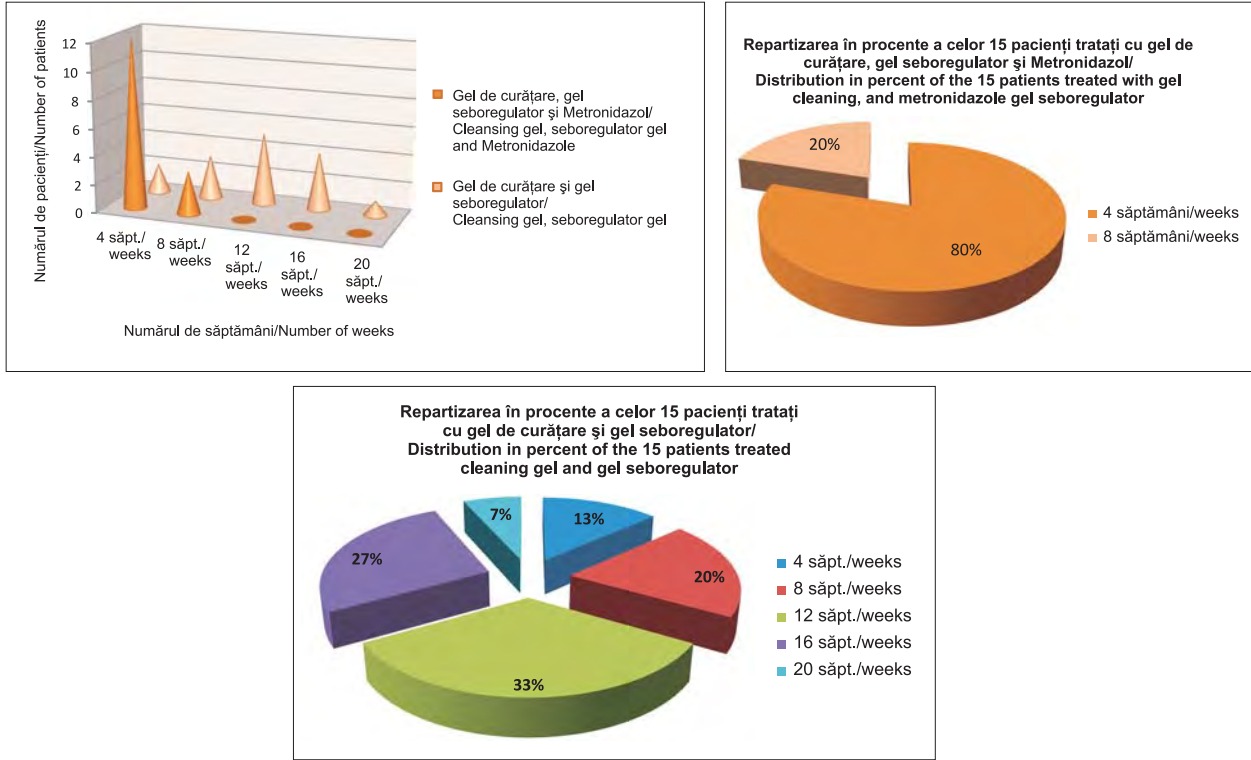
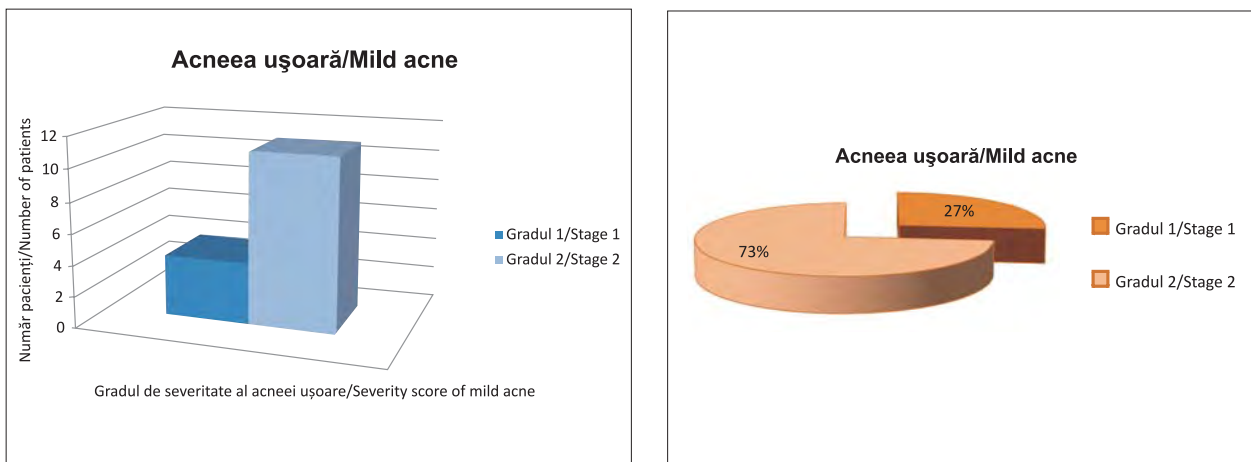


Figura 2. Repartizarea celor 30 de pacienți, în funcție de tipul și gradul de severitate al acneei:

Severitatea acneei a fost cuantificată în 7 trepte distincte notate de la 0 la 6:
 0 = fără leziuni
 1 - 2 = leziuni ușoare
 3 - 4 = leziuni moderate
 5 - 6 = leziuni severe

Figure 2 Distribution of the patients included in the trial, depending on type and severity score:

Acne severity was quantified in 7 distinct stages marked from 0 to 6:
 0 = no damage
 1-2 = mild lesions
 3-4 = moderate damage
 5-6 = severe damage



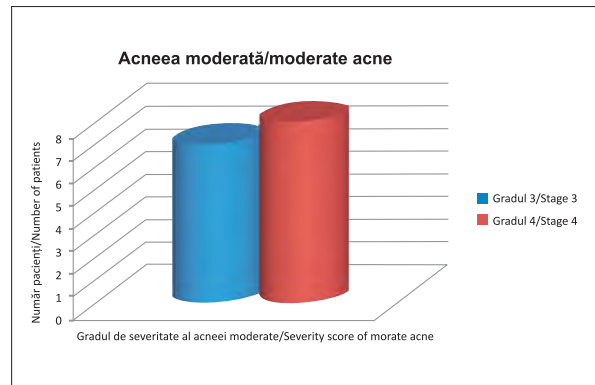
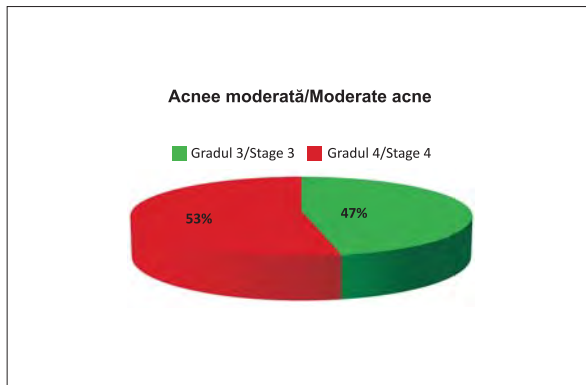
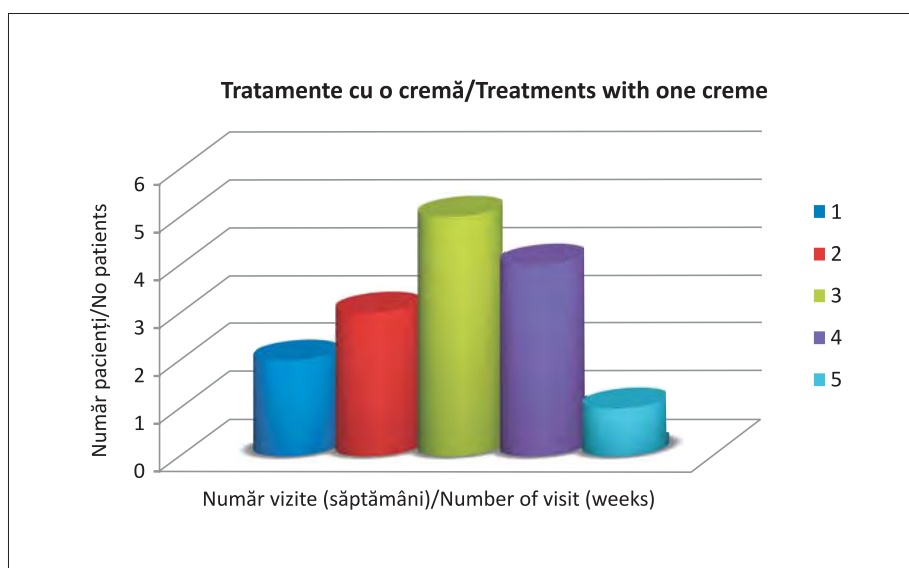


Figura 3. Repartizarea grafică a celor 30 de pacienți, care prezintă remisia completă a leziunilor, în funcție de timp (lotul celor 15 pacienți tratați cu o singură cremă și lotul celorlalți 15 tratați cu două creme):

- La vizita 1 (4 săptămâni), leziunile au dispărut complet la 2 pacienți
- La vizita 2 (8 săptămâni), leziunile au dispărut complet la 3 pacienți
- La vizita 3 (12 săptămâni), leziunile au dispărut complet la 5 pacienți
- La vizita 4 (16 săptămâni), leziunile au dispărut complet la 4 pacienți
- La vizita 5 (20 săptămâni), leziunile au dispărut complet la 1 pacient

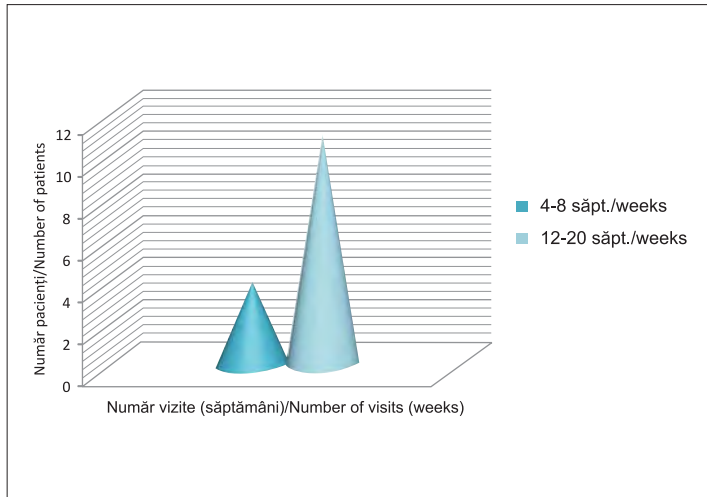
Figure 3. Graphical distribution of the 30 patients showing complete resolution of lesions, depending on the time (group of 15 patients treated with one cream and other 15 treated group with two creams)

- At visit 1 (4 weeks), the lesions completely disappeared on 2 patients
- At visit 2 (8 weeks), the lesions completely disappeared on 3 patients
- At visit 3 (12 weeks), the lesions completely disappeared on 5 patients
- At visit 4 (16 weeks), the lesions completely disappeared on 4 patients
- At visit 5 (20 weeks), the lesions completely disappeared on 1 patient



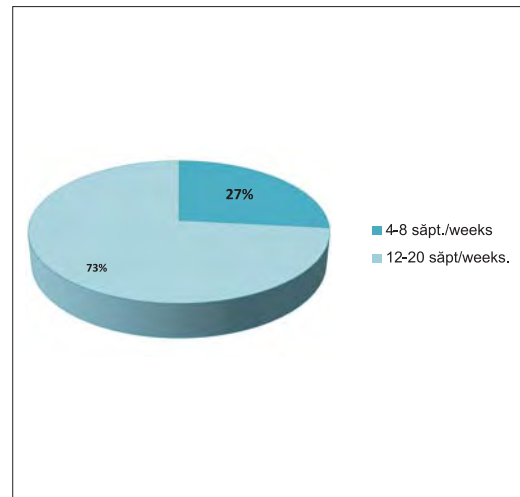
A: Dispariția completă a leziunilor în grupul celor 15 pacienți tratați cu o singură cremă se prezintă astfel:

- Dispariția simptomelor în 1-2 vizite (4-8 săptămâni) la 26,7% din pacienți
- Dispariția simptomelor în 3-5 vizite (12-20 săptămâni) la 73,3% din pacienți



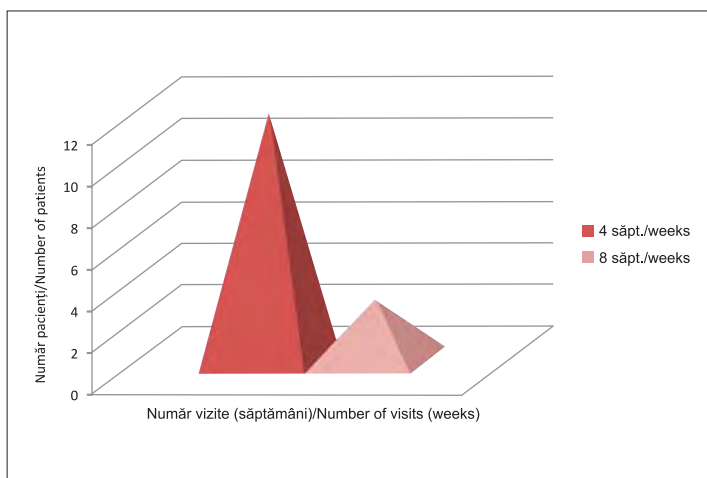
A: complete disappearance of lesions in the group of 15 patients treated with single cream is as follows:

- symptoms disappear within 1-2 visits (4-8 weeks) to 26.7% of patients
- symptoms disappear within 3-5 visits (12-20 weeks) to 73.3% of patients



B: Dispariția completă a leziunilor în grupul celor 15 pacienți tratați combinat cu cele două creme:

- Dispariția simptomelor la prima vizită (4 săptămâni) la 80% din pacienți
- Dispariția simptomelor la a doua vizită (8 săptămâni) la 20% din pacienți



B: Complete disappearance of lesions in the group of 15 patients treated in combination with two creams:

- symptoms disappear at the first visit (4 weeks) to 80% of patients
- symptoms disappear in the second visit (8 weeks) to 20% of patients

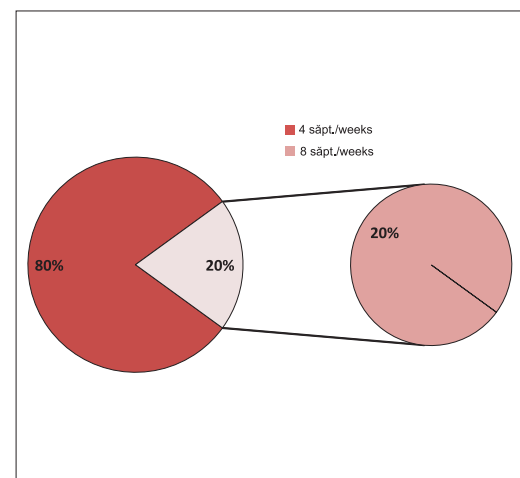


Figura 4. Repartizarea celor 30 de pacienți din studiu după mediul de viață

- Mediu urban 73%
- Mediu rural 27%

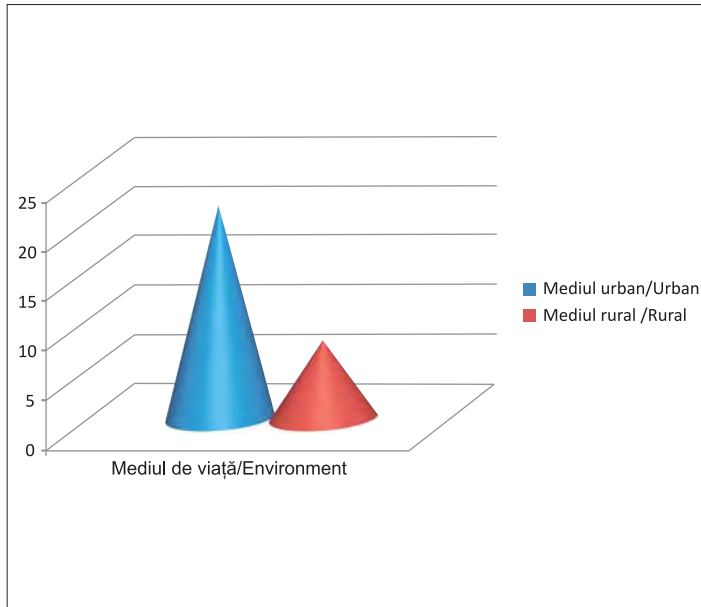


Figure 4. Distribution of the 30 patients in the study after living environment

- 73% urban area
- 27% rural area

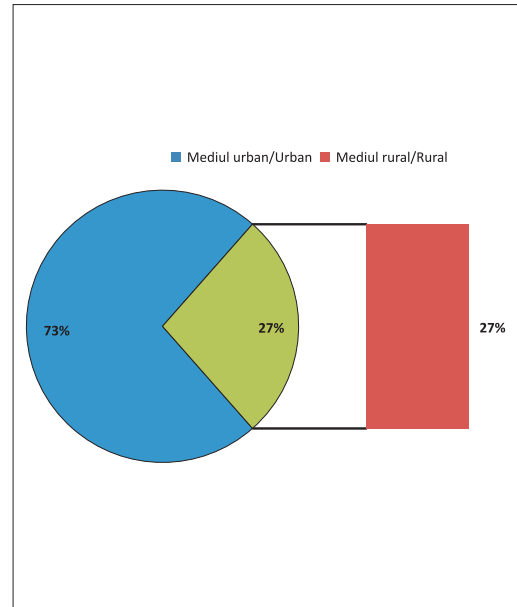


Figura 5. Repartizarea pacienților după gradul de severitate al acneei (pacienții din studiu, în mod aleator, s-au constituit în 2 grupe egale):

- Acnee vulgară ușoară la 50% din pacienți
- Acnee vulgară moderată la 50% din pacienți

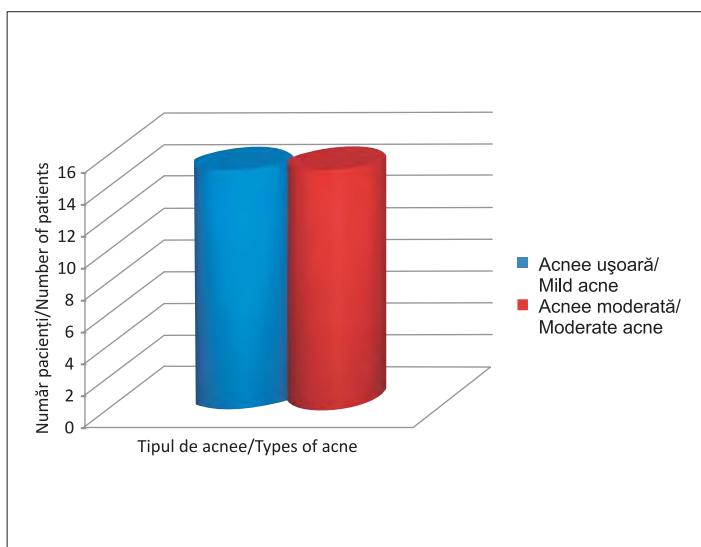


Figure 5. Distribution of patients according to severity of acne (patients in the study, were randomly allocated in two equal groups):

- mild acne vulgaris in 50% of patients
- moderate acne vulgaris in 50% of patients

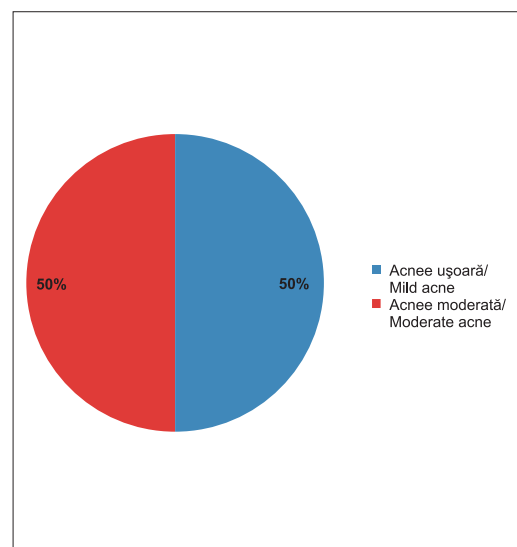


Figura 6. Repartizarea pacienților după numărul tratamentelor efectuate anterior:

- 1 tratament anterior 46%
- 2 tratamente anterioare 27%
- 3 tratamente anterioare 17%
- 4 tratamente anterioare 10%

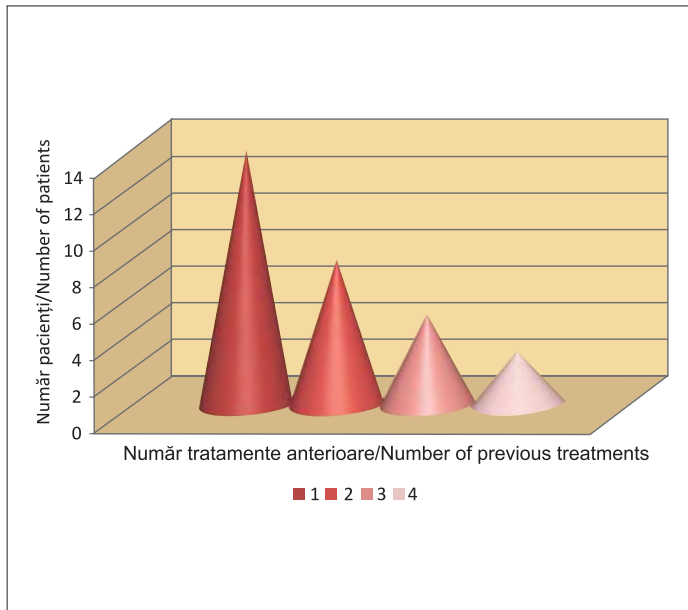


Figure 6. Distribution of patients by the number of treatments previously performed:

- one previous treatment 46%
- two previous treatments 27%
- three previous treatments 17%
- four previous treatments 10%

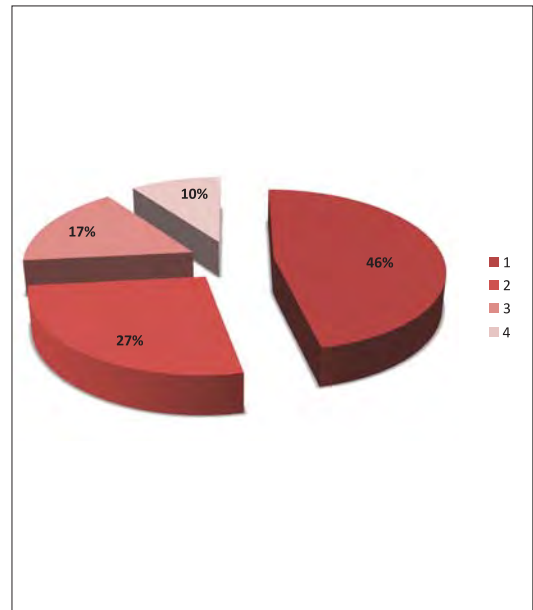


Figura 7. Repartizarea celor 30 de pacienți după vârstă

- 18-30 ani - 70% (din 21 de subiecți, 11 au între 18 și 20 ani)
- 30-55 ani - 30%

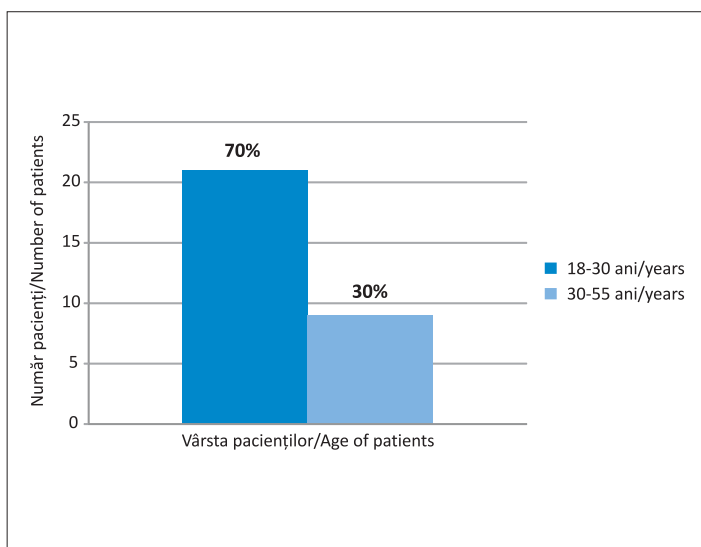


Figure 7. Distribution of patients by age 30

- 18-30 years - 70% (from 21 subjects, 11 were between 18 and 20 years)
- 30-55 years - 30%

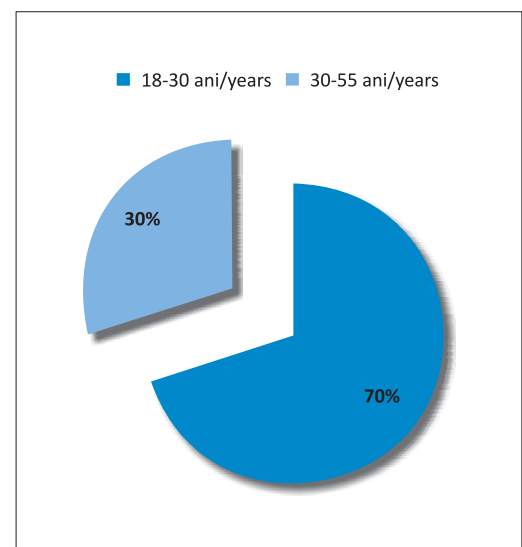


Figura 8. Repartizarea celor 30 de pacienți după sex:

- Femei 66%
- Bărbați 34%

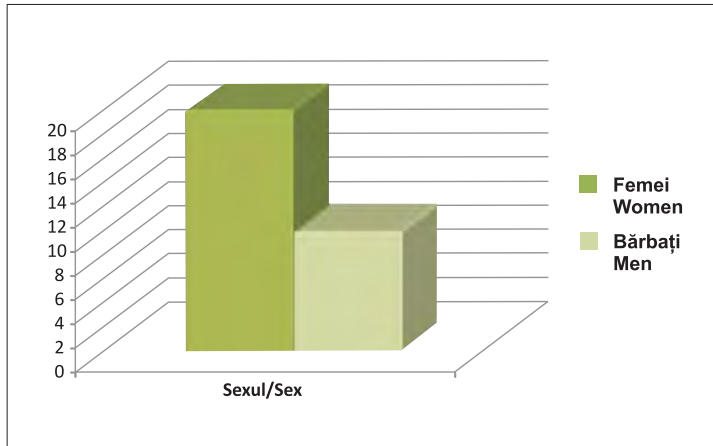
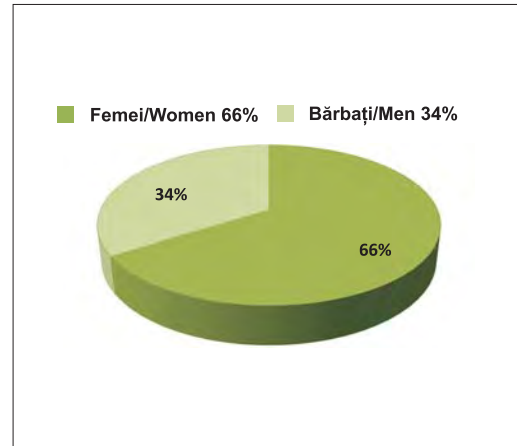


Figure 8. Distribution of 30 patients by gender:

- Women 66%
- Men 34%



Cazul 1: Pacientă, 37 ani, a prezentat un PCR=3,95mg/l chimie umedă (biochimie); hematologic avea: WBC = $15,10 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, cu Ne = $9,54 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Eo = $0,548 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Mo = $1,050 \cdot 10^3/\text{mm}^3$; la coagulare fibrinogenul a fost 450 mg/dl, iar ca markeri infecțioși prezenta anticorpi anti-helicobacter pylori = 7,02 U/ml (singura pacientă cu acnee vulgară care a prezentat helicobacter pylori). Această pacientă a fost diagnosticată histopatologic cu dermatită pustuloasă infundibulară și foliculară. S-a făcut chiar recomandarea unui diagnostic diferențial între o dermatită pustuloasă infundibulară și foliculară infecțioasă - bacteriană, fungică sau virală, și o dermatită pustuloasă infundibulară și foliculară fără agent infecțios. Pe secțiunile colorate H&E nu s-au identificat agenți infecțioși sau modificări citopatice virale, dar s-a recomandat efectuarea unor culturi din leziunile pustuloase, care au arătat prezența Staphilococcus aureus hemoliticus pentru care a efectuat și tratament conform antibiogramei. Această pacientă în vârstă de 37 ani a fost investigată aproximativ 2 ani pentru LEC, Parapsoriasis acut, Papuloză Limfomatoidă și Papuloză atrofică DEGOS, derulând o serie de tratamente cum ar fi Dapsonă, Prednison, antibiotice orale, etc., dar nimeni nu a tratat-o de acnee, pacienta prezenta foarte multe leziuni reziduale cicatriciale atrofice, unele hiperpigmentate, dar și leziuni active papulopustuloase.

Case 1: Patient, 37 years, presented a PCR = 3.95 mg / l wet chemistry (biochemistry), hematology: WBC = $15.10 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, with We = $9.54 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Eo = $0.548 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, Mo = $1.050 \cdot 10^3/\text{mm}^3$; fibrinogen was recording a value of 450 mg / dl, and infectious markers anti-helicobacter pylori antibodies = 7.02 U / ml (one patient who presented helicobacter pylori associated to acne vulgaris). This patient was histologically diagnosed with pustular infundibular and follicular dermatitis (there was even recommended a differential diagnosis between pustular infundibular dermatitis with follicular infections - bacterial, fungal or viral, and pustular infundibular and follicular dermatitis non-infectious agent. In sections stained H & E infectious agents were not identified nor viral cytopathic changes, but recommendation for performing cultures through pustular lesions was made, later showing the presence Staphilococcus hemoliticus aureus which indicated the adequate treatment according to antibiogram. This 37 years old patient was investigated for about two years for Chronic Lupus, Acute Parapsoriasis, Atrophic Lymphomatoid Papulosis and DEGOS Papulosis, scrolling for a series of treatments such as dapsone, prednisone, oral antibiotics, etc., but no one treated her acne, this patient having many residual injuries, some

Surprinzător răspunsul la tratamentul topic a fost foarte rapid (4 săptămâni). În afara tratamentelor generale nimeni niciodată nu i-a recomandat vreun topic în afara betadinei soluție. Cu o lună înainte de intrarea în studiu, i s-a efectuat tratamentul standard pentru helicobacter pylori, și anume : 7 zile a primit Omeprazol 40 mg/zi, Azitrox 500 mg/zi, Amoxicilină 1 g/zi, iar următoarele 23 de zile a primit Omeprazol 20 mg/zi, după care i s-a efectuat determinarea antigenului H. pylori din materii fecale, care a fost negativ. La reevaluarea formulei leucocitare, la 7 zile după terminarea tratamentului oral antistafilococic, precum și al tratamentului antiH. Pylori, s-a constatat normalizarea acestuia. Peste o lună, la intrarea în studiu, pacienta arăta, ca în imaginile următoare, fiind încadrată la o formă de acnee moderată, gradul 4, cu leziuni cicatriciale atrofice și leziuni reziduale hiperpigmentate, atât pe față, decolteu și membrele superioare. Pacienta a primit tratament asociat gel de curățare, gel seboregulator și metronidazol și uimitor a avut răspuns favorabil după 4 săptămâni de tratament. Precizăm situația particulară a acestui caz, care constă în faptul că la aproximativ 2 săptămâni după întreruperea acestui tratament local, leziunile cicatriciale se redeschid, transformându-se în leziuni intense eritematoase, aproape erozive, lipsite de exudație, iar leziunile acneice reapar treptat și au o evoluție foarte rapidă (aproximativ 24 de ore) în ceea ce privește trecerea papulă-pustulă-crustă, ca ulterior să rămână o cicatrice atrofică, mai mult sau mai puțin evidentă sau o leziune reziduală hiperpigmentată. Pacienta așa cum am arătat mai sus, a fost urmărită și după ieșirea din studiu și s-a constatat că în situația de recidivă, simptomatologia dispăre la fel de rapid ca prima dată (4 săptămâni), aplicând local același tratament asociat, și anume gelul de curățare, gelul seboregulator și metronidazol. În continuare, profitând de dispariția leziunilor acneice și închiderea leziunilor de tip eroziv, pacientei i s-a aplicat un tratament de depigmentare cu cremă (Neotone radiance), și peeling chimic. Toate tratamentele topice au fost aplicate atât pe față cât și pe corp, cu rezultate similare. Menționăm că pacienta a fost nu numai foarte conștientoasă, dar era și în cunoștință de cauză, fiind medic de familie.

hyperpigmented, and active papulopustulosa lesions.

Surprisingly response to topical therapy was very rapid (4 weeks). Besides never advised general treatments, only Betadine solution was recommended. One month before trial inclusion she performed a standard treatment for Helicobacter pylori, namely: 7 days receiving Omeprazole 40 mg / day, Azitrox 500 mg / day, amoxicillin 1 g / day and the following 23 days receiving Omeprazole 20 mg / day, after which she was conducted to determine H. pylori antigen in faeces, which turned negative. The reevaluation of white blood cell counts at 7 days after oral antistaphylococcal therapy and treatment Anti H. Pylori, revealed normal values. A month later, at study entry, this patient reported, as figured below, a form of moderate acne, grade 4, residual lesions and hyperpigmented atrophic scarring, both on the front neckline and upper limbs. The patient received therapy cleansing gel and metronidazole and amazing seboregulator has shown favorable response after 4 weeks of treatment. In this particular situation of this case, in about 2 weeks after discontinuing the local treatment, scar lesions reopened, turning into intense erythematous lesions, almost with erosion and without exudate, and acne lesions had gradually reappeared evolving very fast (in about 24 hours) from pimple to skin papule and later atrophic scars remain more or less obvious or even residual hyperpigmented lesions. This patient, as shown above, was monitored after trial ending and we found out that in case of relapse, the symptoms disappear as fast as the first time (4 weeks), applying the same local therapy, ie cleansing gel seboregulator and metronidazole. Next, taking advantage of the disappearance of acne lesions and erosive lesions close, patient received depigmentation cream treatment (Neotone radiance), and chemical peeling. All topical treatments were applied to both face and body, with similar results. Mention that the patient was not only very conscientiously, but was also well documented by its profession (family doctor).

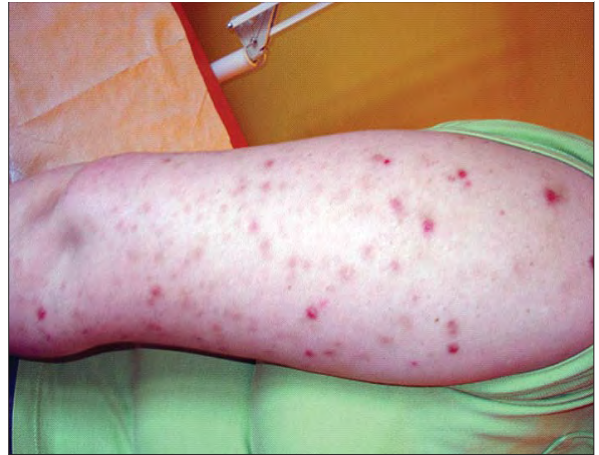
- a) Fotografii efectuate înainte de începerea tratamentului (față și profil dreapta și stânga)
a) Photos taken before treatment (left and right front and profile)



- b) Fotografii efectuate după 4 săptămâni de tratament cu gelul de curățare, gelul seboregulator și metronidazol (menționăm că pacientul a fost tratat antiacneic pe jumătate din față, cealaltă jumătate fiind tratată cu placebo)
b) photos taken after 8 weeks of treatment with cleansing gel and seboregulator gel (note that the patient was treated for acne on half of the face, the other half being treated with placebo)



- c) Fotografii efectuate membrilor superioare inițial și după 4 săptămâni de tratament local, cu asocierea gel de curățare, gel seboregulator și metronidazol:
- Fotografii efectuate înainte de începerea tratamentului
- c) Photos of the initial upper limb and 4 weeks after local treatment with association of cleansing gel, seboregulator gel and metronidazole:
- Photos taken before treatment



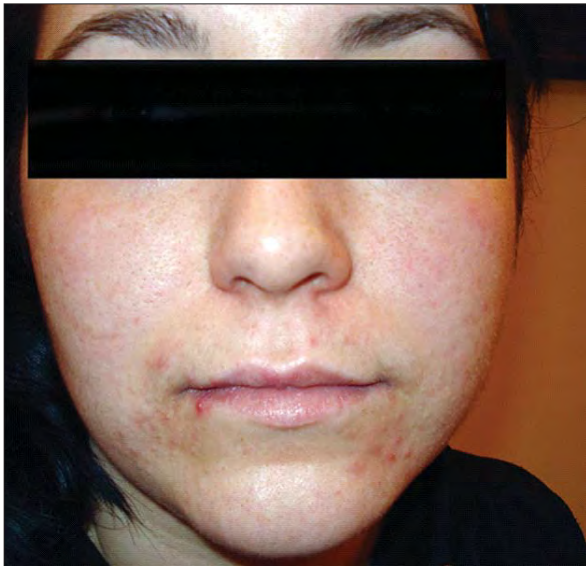
- Fotografii efectuate după 4 săptămâni de tratament
- Photos after 4 weeks of treatment



Cazul 2: Pacientă în vârstă de 29 ani, cu acnee moderată gradul 3 tratată cu gelul de curățare și gelul seboregulator. Această pacientă a prezentat în adolescență o acnee de tip polimorf, a avut o singură încercare de tratament eșuat, din vina pacientei, care nu a respectat întocmai indicațiile medicului terapeut. Ca urmare, leziunile acneice au persistat din adolescență până în prezent, cu variate oscilații de intensitate. Această pacientă a prezentat la examenul parazitologic perioral *Demodex folliculorum* prezent.

Case 2: 29 years old patient with moderate acne stage 3 treated with cleansing gel and seboregulator gel. This patient presented in adolescence multiforme type acne, had only one failed treatment attempt, due to the fault of the patient, not following physician's indications. As a result, acne lesions persisted from adolescence until now, with various intensity. Parasitological examination revealed perioral *Demodex folliculorum*.

- a) *Fotografii efectuate înainte de începerea tratamentului (față și profil dreapta și stânga)*
a) *photos taken before treatment (left and right front and profile)*



- b) Fotografii efectuate după 8 săptămâni de tratament cu gelul de curățare și gelul seboregulator (menționăm că pacientul a fost tratat antiacneic pe jumătate din față, cealaltă jumătate fiind tratată cu placebo)
- b) photos taken after 8 weeks of treatment with cleansing gel and seboregulator gel (note that the patient was treated for acne on half of the face, the other half being treated with placebo)



Cazul 3: Pacient, 18 ani, cu acnee moderată gradul 4, evoluție după 12 săptămâni de tratament cu gelul de curățare și gelul seboregulator. Pacientul prezintă acnee de la 15 ani, și a efectuat haotic tot felul de monoterapii topice, cu eficiență minimă.

Case 3: Patient, 18 years old with moderate acne stage 4, evolution after 12 weeks of treatment with cleansing gel and seboregulator gel. Patient has acne at 15 years, and made all sorts of chaotic topical monotherapy with minimum efficiency.

- a) Fotografii efectuate înainte de începerea tratamentului (față și profil dreapta și stânga)
- a) Photos taken before treatment (left and right front and profile)





- b) Fotografii efectuate după 12 săptămâni de tratament cu gelul de curățare și gelul seboregulator (menționăm că pacientul a fost tratat antiacneic pe jumătatea din față, cealaltă jumătate fiind tratată cu placebo)
- b) Photos performed after 12 weeks of treatment with cleansing gel and seboregulator gel (note that the patient was treated for acne on half of the face, the other half being treated with placebo)



Bibliografie/Bibliography

1. Lucky AW, Biro Fm, Huster GA et al. Acne vulgaris in premenarchal girls. *Arch Dermatol* 1994; 130:308-14.
2. Lucky AW, Biro FM , Huster GA et al. Acne vulgaris in premenarchal girls. *Arch Dermatol* 1994; 130:310-4.
3. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O et al. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol* 2000; 143:399-4.
4. Bunker CB, Newton JA , Kilbom J et al. Most women with acne have polycystic ovaries . *Br J Dermatol* 1989; 121:675-80.

5. Peserico A, Angeloni G, Bertoli P et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res* 1989; 281:502-3.
6. Ebling FJ. Hormonal control and methods of measuring sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1974; 62:161-71.
7. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ et al. The androgen control of sebum production: studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrin Metabol* 1993; 76:524-8.
8. Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone D4-androstenedione and dehydroandrosterone. *J Invest Dermatol* 1969; 52:32-6
9. Burton JL, Shuster S. The relationship between seborrhoea and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1971; 84:600-1.
10. Kligman AM, Katz AC. Pathogenesis of acne vulgaris. I. Comedogenic properties of human sebum in external ear canal of the rabbit. *Arch Dermatol* 1968; 98:53-7.
11. Tucker SB, Flannigan SA, Dunbar M et al. Development of an objective comedogenicity assay. *Arch Dermatol* 1986; 122:699-202.
12. Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology* 2001; 203:277-9.
13. Holland DB, Jeremy AHT. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24:79-83.
14. Lavker RM, Leyden JJ, McCineley KJ. The relationship between bacteria and the abnormal follicular keratinization in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1981; 77:325-30.
15. Holland KT, Cunliffe WJ, Roberts CD. The role of bacteria in acne vulgaris- a new approach. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3:253-7.
16. Mourelatos K, Eady EH, Cunliffe WJ et al. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol* 2007; 156:22-31.
17. Ingham E. The immunology of Propionibacterium acnes and acne. *Curr Opin Infec Dis* 1999; 12:191-7.
18. Gribbon EM, Shoemith JG, Cunliffe WJ, Holland KT. The microerophily and photosensitivity of propionibacterium acnes. *J Appl Bacteriol* 1994; 77:583-90.
19. Leyden JL, McGineley KJ, Milles OH et al. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1975; 65:382-4.
20. Ingham E, Holland KT, Gowland C et al. Studies of the extracellular proteolytic activity produced by Propionibacterium acnes. *J Appl Bacteriol* 1983; 54:283-71.
21. Leyden JJ. The evolving role of Propionibacterium acnes in acne. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20:139-41.
22. Jappe U, Ingham E, Henwood J et al. Propionibacterium acnes and inflammation in acne: P. Acnes t-cell mitogenic activity. *Br J Dermatol* 2002; 146:202-9.
23. Elman M, Lebyelter J. Light Therapy in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2004; 30: 131-146.
24. Dreno B, Poli F et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *JEADV* 2011; 25: 43-48.

Intrat în redacție: 2.12.2011

Received: 2.12.2011

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresă de corespondență: Aura Vlăduți
Corresponding address: Tel./Phone: 0723-235.601
email: doctor.derma@yahoo.com