

INOVAȚIE ȘI SIGURANȚĂ ÎN TRATAMENTUL UZUAL AL DERMATITEI SEBOREICE

V. CLĂTICI

DermatoVenerol. (Buc.), 57: 189-192

Pitiriasis capitis (mătreața) și dermatita seboreică sunt afecțiuni cronice ale scalpului care prezintă manifestări clinice comune cu psoriazisul și dermatita atopică⁽¹⁾.

Frecvența reală este foarte greu de estimat dar un studiu efectuat în SUA și China a evidențiat o prevalență a descuamării scalpului de 81-95 % la afroamericani, 66-82 % la caucazieni și de 30-42 % la chinezi. În cazul pacienților imunosupresați se estimează o prevalență de 31% la HIV pozitivi și de 9,5 % la cei cu transplant renal. Practic, cel puțin 50% din populația globului suferă de acestea cel puțin o dată în viață.⁽²⁾

Microorganismele, în special cele de natură fungică, joacă un rol important în patogenia pitiriasis capitis și a dermatitei seboreice, în special prin declanșarea de reacții inflamatorii la nivelul scalpului.

Pielea de la nivelul scalpului variază foarte mult în comparație cu alte regiuni prin 2 aspecte majore: număr foarte mare de fire de păr de tip terminal (100000-150000) și densitatea firelor de păr și prezența de sebum asigură un mediu unic pentru anumite microorganisme (în special de natură fungică) ca să prolifereze și să declanșeze variate modificări.

Există o mare varietate de semne și simptome care includ prurit, senzație de "piele care strânge", uscăciune scalp, iritație, eritem și descuamare vizibilă. Este afectată în mod direct stima de sine și încrederea în forțele proprii și există o multitudine de mituri iar cele mai frecvente întrebări sunt cele legate de contagiozitate, legătura cu igiena și cu posibila cădere a părului.

Datele publicate în literatură sugerează că simptomele cheie sunt rezultatul perturbării funcției de permeabilitate a barierei cutanate, consecință a unei cascade inflamatorii care influențează proliferarea și diferențierea normală.

Studiile histopatologice au evidențiat la nivelul scalpului pacienților cu pitiriasis capitis și dermatită seboreică semne tipice condițiilor caracterizate prin hiperproliferație de tip parakeratoză, anomalități la nivelul membranei (anvelopei) corneocitelor și incluzii lipidice, ceea ce sugerează că turnover-ul celulelor cutanate este mult accelerat în aceste afecțiuni.

Patogeneza este complexă, fiind rezultatul interacțiunilor dintre pielea scalpului, flora cutanată și sistemul imun⁽¹⁾, iar afecțiunea se dezvoltă în momentul în care există următoarele 3 elemente:

1. Sebumul, care creează prin trigliceride și acizi grași mediul ideal de creștere pentru *Malassezia*.
2. Genul *Malassezia*, iar în cazul *M. globosa* secvența genomică a evidențiat faptul că este incapabilă să sintetizeze acizi grași, un element nutrițional cheie care trebuie obținut din sebum.
3. Răspunsul inflamator cutanat, indivizii cu o tendință înnăscută de a dezvolta un răspuns inflamator (eritem și prurit) la acizi grași liberi sunt mai susceptibili să sufere de pitiriasis capitis și dermatită seboreică.

Multe date au fost elucidate pe baza studiilor privind îndepărtarea *Malassezia* prin tratamente antifungice, a cercetărilor legate de utilizarea corticosteroizilor și a coaltarului și prin evaluarea ultrastructurii stratului cornos (SC) și a

compoziției lipidelor de la nivelul stratului cornos (SC)⁽¹⁾.

Sebumul este un mixt de tip acizi grași liberi 30% (stearic, oleic, linoleic, heptadecanoic, palmitic, sapienic, pentadecanoic, myristic, myristoleic, lauric), squalen (15%), colesterol (1%), ceruri și digliceride (19%), esteri de colesterol și trigliceride (27%).

Specia *Malassezia* se găsește în mod normal ca și comensal la nivelul pielii, în jurul deschiderii firelor de păr și are o capacitate deosebită de a prelucra compușii grași din sebum în vederea realizării necesităților metabolice. Actual, sunt descrise șapte specii principale – *M. furfur*, *sympodialis*, *pachydermatitis*, *globosa*, *obtusa*, *slooffia* și *restricta* – precum și specii mai puțin întâlnite de tip *dermatitis*, *nana* și *yamatoensis*.

Descuamarea scalpului asociată cu diverse grade de inflamație și eritem este cunoscută de secole, dar legătura dintre fungi și dermatită seboreică/pitiriasis capitis a fost propusă prima dată de către Louis Charles Malassez (1842-1909), microbiolog francez, care a observat prezența de fungi la nivelul scuamelor unui pacient cu dermatită seboreică⁽³⁾.

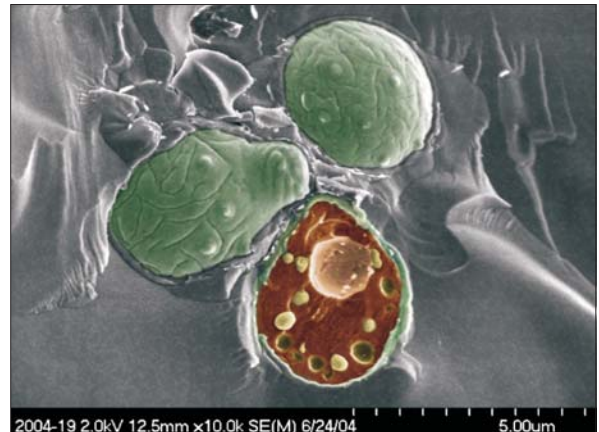
În 1984, Shuster a evidențiat faptul că există o conexiune explicită dintre fungii *Pityrosporum* (actual cunoscut sub denumirea de *Malassezia*) și dermatita seboreică.

Speciile de *Malassezia* implicate sunt în special de tip *Malassezia globosa* și *Malassezia restricta*, deși ocazional au fost izolate la pacienți și *M. sympodialis*, *M. furfur* și *M. slooffiae*⁽²⁾.

Descifrarea recentă⁽⁴⁾ a genomului *M. globosa* și *M. restricta* a permis o înțelegere mai aprofundată a evenimentelor implicate în apariția acestor afecțiuni ale scalpului precum și deschiderea de noi căi de tratament. Genomul *M. globosa* codifică 4285 gene și este cel mai mic al celulelor eucariote, de aproximativ 300 ori mai mic decât genomul uman. Acest genom codifică informațiile pentru 14 lipaze și 9 fosfolipaze și în mediu are loc expresia a 8 lipaze și 3 fosfolipaze, iar enzimele secretate asigură un lifestyle dependent de lipidele de la nivelul scalpului.

Expresia lipazelor de către *M. globosa* determină hidroliza trigliceridelor cu apariția consecutivă de acizi grași, creșterea populației microbiene, dezvoltarea unui răspuns imun și de modificări epidermice.

În⁽¹⁾ autorii au realizat o examinare histologică amănunțită a leziunilor de pitiriasis capitis și au definit o serie de biomarkeri de monitorizare



Imagine microscop electronic *M. globosa*

a inflamației (IL-1 α , IL-1 receptor antagonist IL1-RA, IL-8), a diferențierii (keratina 1, 10, 11 – k1, k10, k11 și involucrina) și a integrității barierei (lipide SC, albumina serică umană – HAS), toate aceste procese fiind perturbate în pitiriasis capitis.

De asemenea, au urmărit modul de evoluție a parametrilor histomorfometrici prin tratament cu șampon pe bază de 1% zinc pyrithione (ZPT) și prin comparație cu un șampon non-medical.

Tratamentul cu 1% ZPT a condus la reducerea masivă a grosimii epidermului sugerând o normalizare a proliferării și diferențierii celulare precum și diminuarea importantă a inflamației.

Lipidele de la nivelul stratului cornos au fost evaluate și s-a cuantificat nivelul de ceramide, baze sfingoide, colesterol și acizi grași. Tratamentul cu 1% ZPT a condus la creșterea nivelului de ceramide, baze sfingoide (sphingosine și phytosphingosine) și de colesterol, respectiv o ameliorare a integrității și coeziunii de la nivelul SC.

Tratamentul eficient implică respectarea concomitentă a mai multor criterii: produs activ potent, "livrare" topică eficientă concomitent cu menținerea biodisponibilității și complianță pe termen lung pentru a preveni recăderea (calități cosmetice adecvate).

Cea mai frecventă strategie pentru a trata pitiriasis capitis este de a controla fungii din genul *Malassezia* și cel mai utilizat preparat este ZPT. ZPT este un agent antifungic dezvoltat în anii 50 și a cărui elaborare a fost bazată pe acidul Aspergillus⁽⁵⁾. ZPT a fost evaluat, alături de peste 1000 de alte substanțe, pentru controlul infecției cu *Malassezia* (cunoscut anterior și ca *Pityro-*

sporum), factor important în etiologia pitiriasis capitis⁽⁶⁾. Eficiența și siguranța au fost demonstrate în anii 60, ceea ce a condus la acceptarea utilizării sale de către FDA iar cea mai bună abordare constă în produsele destinate îngrijirii părului care pot fi înglobate într-o rutină zilnică.

ZPT are o serie de proprietăți care au determinat utilizarea sa globală, prin încorporarea într-un vehicul complex de tip șampon, respectiv permite o retenție eficientă la nivelul scalpului după clătire, este posibilă utilizarea sa regulată și permite variate formulări galenice, ca urmare a absenței culorii și a mirosului.

Permanent acest ingredient activ a evoluat din punct de vedere tehnologic, pentru optimizarea suprafeței de contact cu scalpul și asigurarea eficienței optime au fost alese particule de tip „plăcuțe” cu mărimea de 2,5 μm iar echilibrul reacției moleculare de disociere ZPT și asociere în complexul active au fost optimizate prin adăugarea de carbonat de zinc. Pe de altă parte, livrarea și retenția ingredientului activ ZPT la nivelul scalpului au fost optimizate prin compoziția produselor destinate îngrijirii părului.

Mecanismul antifungic al ZPT față de *M. globosa* a fost descifrat recent și constă în creșterea nivelului de cupru intracelular cu efecte directe asupra asamblării unor proteine mitocondriale bazate pe Fe/S (de exemplu acotinaza cu efecte esențiale în ciclul Krebs)⁽⁷⁾.

ZPT este în mare parte insolubil, se prezintă sub formă de particule dispersate și este „livrat” către scalp sub formă de particule iar compusul activ reținut la nivelul scalpului după clătire⁽⁸⁾ se consideră a fi sursa cea mai importantă pentru beneficiul pe termen lung, deoarece există un timp de expunere mai lung comparativ cu perioada scurtă de activitate în timpul fazei de spălare propriu-zise.

Pentru maximizarea biodisponibilității și a rezultatelor s-a optat pentru o formă unică din punct de vedere al mărimii și morfologiei – platelet – pentru ZPT⁽⁹⁾.

Dar *Malassezia* este localizată și la nivelul zonei denumite infundibulum și de aceea această zonă joacă un rol critic în asigurarea eficienței terapeutice.

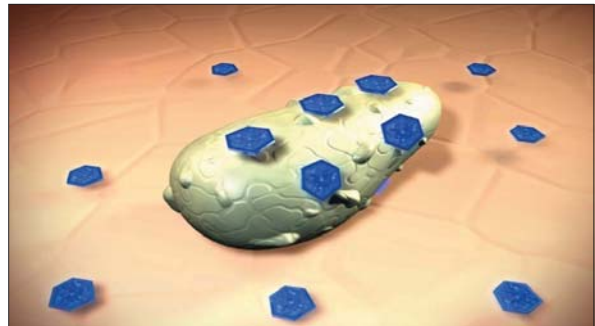
Penetrarea compușilor aplicați topic poate avea loc la nivelul stratului cornos, al anexelor cutanate și a firului de păr. Zona denumită „infundibulum folicular” crește suprafața de contact, „rupe” bariera epidermică spre partea

inferioară a foliculului și servește ca rezervor. În momentul conceperii variatelor „sisteme de livrare” a componentelor terapeutice trebuie luată în considerare structura anatomică complexă a zonei precum și activitatea ciclică a firului de păr.

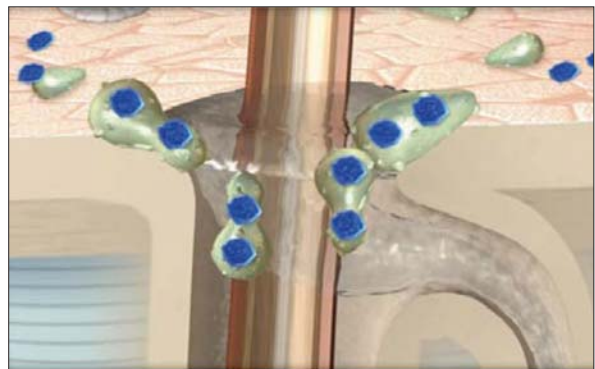
Livrarea la nivelul rezervorului infundibular precum și retenția depind de mărimea moleculelor sau a particulelor, de polaritate precum și de tipul de preparat iar alți factori importanți sunt adâncimea de penetrare, timpul de retenție precum și eliberarea graduală⁽¹⁰⁾.

Penetrarea produșilor activi la nivelul foliculului pilos poate contribui la tratamentul reacțiilor inflamatorii localizate concomitent cu reducerea reacțiilor adverse sistemice și la dezvoltarea de noi strategii terapeutice pentru variate afecțiuni de la nivelul scalpului.

Produsele eficiente pentru tratamentul pitiriasis capitis și a dermatitei seborice trebuie să asigure „livrarea” materialului activ antifungic atât la nivelul infundibulului cât și la nivelul scalpului⁽⁶⁾. Acest aspect este asigurat de anumite șampoane cu ZPT prin asigurarea distribuției spațiale de către mărimea particulei de ZPT și conformația sa geometrică.



Potență antifungică a ZPT prin atașare de fung



Activitate multidimensională a ZPT

Concluzii

Pitiriasis capitis și dermatita seboreică sunt caracterizate prin hiperproliferație, prurit, eritem și iritație asociate cu modificări ultrastructurale. Pitiriasis capitis afectează peste 50% din populația globului și are implicații profunde asupra calității vieții persoanelor respective.

Pitiriasis capitis este rezultatul interacțiunii dintre glanda sebacee, prezența *Malassezia* și susceptibilitatea individului iar strategia cea mai

eficientă de tratament este folosirea regulată a șampoanelor antifungice.

În 1961 a fost introdus primul produs eficient și accesibil pentru tratamentul pitiriasis capitis de către P&G, respectiv șamponul pe bază de ZPT.

Noile formule de șampon pe bază de ZPT asigură creșterea eficacității tratamentului (prin creșterea complianței și creșterea „livrării” de ZPT la nivelul infundibului folicular).

Bibliografie/Bibliography

1. Kerr K, BS, Darcy T, PhD, Henry J, PhD, Mizoguchi H, PhD, Schwartz JR, PhD, Morall S, PhD, Filloon T, PhD, Wimalasena R, PhD, Fadayel G, BS, Mills JK, PhD. Epidermal changes associated with symptomatic resolution of dandruff: biomarkers of scalp health. *Int J of Dermatol*; 50: 102 – 113
2. RJ Hay – *Malassezia*, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. *Br J Dermatol* 2011; 165 (Suppl. 2): 2 – 8
3. Malassez L. Note sur le champignon du pityriasis simple. *Arch physiol* 1874; 1: 451 – 9
4. Dawson TL. *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrhoeic dermatitis, through whole-genome analysis. *J Investig Dermatol Symp Proc*; 12: 15 – 19
5. Shaw E, Bernstein J, Losee K, Lott WA – Analogs of aspergic acid IV. Substituted 2 – bromopyridine – N – oxydes and their conversion to cyclic thiohydroxamic acids. *J Am Chem Soc* 1950; 72: 4362 – 4
6. Synder FH. Development of a therapeutic shampoo. *Cutis* 1969; 5: 835 – 8
7. Reeder NL, Xu J, Youngquist RS, Schwartz JR, Rust RC, Saunders CW – The antifungal mechanism of action of zinc pyrithione. *Br J Dermatol* 2011; 165 (Suppl. 2): 9 – 12
8. Schwartz JR, Shah R, Krigbaum H, Sacha J, Vogt A, Blume – Peytavi U – New insights on dandruff/seborrhoeic dermatitis: the role of the scalp follicular infundibulum in effective treatment strategies. *Br J Dermatol* 2011; 165 (Suppl. 2): 18 – 23
9. Schwartz JR – Product pharmacology and medical actives in achieving therapeutic benefits. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005; 10: 198 – 200
10. Blume – Peytavi U, Vogt A – Human hair follicle : reservoir function and selective targeting. *Br J Dermatol* 2011; 165 (Suppl. 2): 13 – 17

Autorul a folosit pentru realizarea articolului documentație furnizată de Procter & Gamble. Procter & Gamble este partener al Societății Române de Dermatologie.