

## HISTAMINA DE LA NIVELUL STRATULUI CORNOS – EVALUARE ȘI IMPACT. TRATAMENT CU ZINC PIRITHIONE 1%

V. G. CLĂTICI\*

### Rezumat

Pruritul scalpului este cel mai frecvent simptom al unui scalp nesănătos. Cauzele includ mătreața, dermatita seboreică, psoriazisul scalpului și dermatita atopică. Histamina este o substanță importantă în prurit și inflamație. Evaluarea non invazivă a nivelului histaminei din stratul cornos (SC) a arătat o corelație puternică cu percepția pruritului de către pacienții cu mătreață. Utilizând șampon zinc pyrithione 1% au scăzut dopotrivă nivelele de histamină în SC și percepția pruritului la pacienții cu mătreață.

### Summary

Scalp pruritus is the most frequent symptom of unhealthy scalp. The cause includes dandruff, seborrheic dermatitis, scalp psoriasis and atopic dermatitis. Histamine is an important substance in pruritus and inflammation. Non invasive assessment of histamine level on stratum corneum (SC) showed a strong correlation with prurit perception in patients with dandruff. Using 1% Zinc Pyrithione shampoo, both histamine level in SC and prurit perception in patients with dandruff was decreased.

Pruritul la nivelul scalpului este cel mai frecvent simptom asociat cu afectarea stării de sănătate a scalpului. Cauzele pruritului scalpului sunt multiple și includ Pitiriasis simplex, dermatita seboreică, psoriazisul pielii capului și dermatita atopică. Histamina este un mediator important implicat în declanșarea și agravarea pruritului. Evaluarea pe cale non invazivă a nivelului de histamină de la nivelul stratului cornos (SC) a evidențiat corelația acestuia cu percepția pruritului de către bolnavii cu pitiriasis simplex. Utilizarea șamponului cu 1% Zinc Pyrithione ZPT determină atât normalizarea nivelului de histamină din SC la bolnavii cu pitiriasis simplex cât și reducerea concomitentă a pruritului asociat.

I. Pruritul este principalul simptom al bolilor dermatologice și o importantă manifestare cutanată în variate afecțiuni sistemice. O clasificare fiziopatologică a pruritului <sup>(1,2)</sup> îl împarte în: pruritoceptiv, neurogenic, neuropatic și psihogenic.

Percepția pruritului reprezintă „sfârșitul”, unor căi fiziologice extrem de complexe, adesea interconectate între ele, care debutează cu

acțiunea a variați stimuli la nivel cutanat și continuă cu descărcarea de histamină de la nivelul mastocitelor din derm <sup>(2)</sup>.

Pruritul de la nivelul scalpului este cel mai frecvent simptom descris în cazul pacienților cu afecțiuni ale acestei zone anatomice particulare sau cu modificări ale stării de sănătate a scalpului și este asociat cu un foarte mare impact negativ asupra QOL <sup>(3)</sup>.

În cazul bolnavilor cu Pitiriasis simplex (mătreață sau Dandruff D) și dermatită seboreică (SD) semnele și simptomele predominante și definitorii sunt descuamarea și pruritul, care se corelează una cu alta din punct de vedere al intensității <sup>(4)</sup>.

Cauza pruritului la pacienții cu D nu este bine stabilită dar se pare că este rezultatul eliberării de histamină, iar nivelul crescut de histamină la nivelul pielii este asociat cu pruritul din variate boli dermatologice, începând cu xeroză și până la psoriazis <sup>(5)</sup>. La nivel cutanat sursa de histamină este reprezentată de mastocitele din derm dar și de keratinocite <sup>(6,7)</sup>.

Persoanele cu D sunt mai responsivi (raportează o percepție mai mare a pruritului) la

\* Spitalul Universitar de Urgență ELIAS București.

histamina aplicată topic la nivelul scalpului <sup>(8)</sup>, informație care confirmă afectarea importantă a funcției de barieră.

Evaluarea acestor doi parametri (prurit și descumare) joacă un rol important în evaluarea eficienței tratamentului. În acest scop au fost propuse pentru evaluarea descumării parametrul ASFS („the adherent scalp flaking score” = ASFS, iar evaluarea se face de către persoane special instruite în acest sens) iar pentru prurit se folosesc variate scale subiective vizuale <sup>(9)</sup>.

Scalpul reprezintă o zonă particulară și un habitat microbial unic, ca urmare a prezenței firelor de păr terminal, a numeroaselor glande sebacee și sudoripare și a unei umidități crescute. Alți factori care contribuie la realizarea unui mediu bogat în substanțe nutritive sunt aminoacizii de la nivelul stratului cornos (SC), mineralele excretate de glandele sudoripare și sebumul produs de glandele sebacee <sup>(8)</sup>.

II. D și SD sunt afecțiuni recurente, cronice, frecvent întâlnite în populația generală, cu anumite manifestări clinice comune cu psoriazisul și dermatita atopică <sup>(5)</sup>. Un element important descris recent la pacienții cu D/SD este reprezentat de afectarea părului. Astfel, modificarea stării de sănătate a scalpului la bolnavii cu SD/D conduce ( într-un mod asemănător cu psoriazisul <sup>(10)</sup> la modificări în sens negativ ale proprietăților firelor de păr. Astfel, în comparație cu populația generală, firele de păr de la bolnavii cu D/SD au tendința de a fi mai subțiri, mai friabile și mai lipsite de strălucire <sup>(10)</sup>. Pe de altă parte, D/SD determină creșterea ratei de cădere a părului, elemente care pot fi legate în mod direct de prezența genului *Malassezia* <sup>(10)</sup>.

III. Aprecierea stării de sănătate a scalpului (healthy scalp) nu numai pe baza unor aspecte clinice (absența sau prezența unor semne și simptome) ci și prin dozarea sau evaluarea la nivel structural și molecular a unor parametri, contribuie atât la definirea mai precisă a elementelor fiziopatologice implicate cât și la o evaluare complexă a metodelor de tratament utilizate.

Funcția de barieră poate fi afectată de factori intrinseci (anumite boli) sau extrinseci (temperatură, umiditate, produse destinate igienei și întreținerii părului, expunerea la ultraviolete etc.). Acești factori nocivi determină implicit și afectarea SC, cu dezvoltarea unei senzații de uscăciune a scalpului, iritație și prurit.

Studiile efectuate <sup>(11)</sup> au permis definirea unor biomarkeri utili, care pot fi evaluați non invaziv la nivelul SC, biomarkeri care sunt expresia evenimentelor patologice implicate în dezvoltarea D, respectiv inflamația, proliferarea și diferențierea, precum și afectarea funcției de barieră.

Biomarkerii <sup>(9)</sup> evaluați în mod non invaziv la pacienții cu D/SD sunt :

- IL-1 $\alpha$ , IL-1 receptor antagonist, IL-8 pentru inflamație,
- Keratina 1,10 și 11, Involucrina pentru diferențiere,
- Lipidele SC și HSA (Human Serum Albumin) pentru funcția de barieră.

Dezvoltarea unor astfel de biomarkeri la nivel molecular permite o definire mai cuprinzătoare a unor afecțiuni cât și posibilitatea utilizării acestor biomarkeri pentru aprecierea eficienței tratamentului <sup>(12)</sup>.

FDA subliniază avantajele utilizării biomarkerilor și încurajează dezvoltarea și utilizarea acestor biomarkeri într-o lucrare recentă de tip white paper „Innovation or Stagnation?” <sup>(13)</sup>.

IV. Fiziopatologia D/SD, în mod similar cu cea a psoriazisului și a dermatitei atopice, este extrem de complexă. Dezvoltarea leziunilor caracteristice D este rezultatul interacțiunilor între pielea scalpului, microorganismele de la nivel cutanat și sistemul imun <sup>(5)</sup>.

În dezvoltarea leziunilor de D/SD intervin următorii factori <sup>(10)</sup> :

- Genul *Malassezia* și interacțiunile sale cu epidermul,
- Reacțiile inflamatorii,
- Modificările proceselor de diferențiere și proliferare la nivel epidermic,
- Afectarea organică și funcțională a funcției de barieră.

Genul *Malassezia*, și în special *M. Restricta* și *M. Globosa*, este un important factor și posibilele moduri de implicare ale *Malassezia* spp sunt <sup>(8)</sup>:

- Sinteza de fosfolipaza A2, cu efecte directe asupra metabolismului acidului arachidonic,
- Degradarea trigliceridelor din sebum de către lipazele produse de către genul *Malassezia*,
- Unele date recente sugerează implicarea unor substanțe de tip malasezin, pytiriacitrin și ICZ (indolo[3,2b]carbazole), substanțe care sunt produse aproape în exclusivitate de către speciile de *Malassezia* obținute de la bolnavii cu D/SD.

V. Prin metode invazive a fost determinat un nivel ridicat de histamină în psoriazis, eczemă și piele uscată, condiții patologice care sunt în mod frecvent însoțite de prurit iar unele date indică faptul că histamina endogenă poate reprezenta un biomarker util pentru evaluarea pruritului din D <sup>(5)</sup>.

Studii recente <sup>(14)</sup> au relevat faptul că histamina poate juca roluri importante la nivel imunologic și de amplificare a unor reacții inflamatorii secundare unor leziuni epidermice, infecții cutanate, afecțiuni inflamatorii ale pielii.

Aceste elemente sugerează existența unor legături importante între nivelul de histamină de la nivelul scalpului și prurit, în cazul pacienților cu D.

Studii efectuate <sup>(5)</sup> au evaluat posibilitatea determinării non invazive a histaminei la nivel SC pentru a stabili dacă există o diferență între persoanele cu D și cele fără D. O altă ipoteză de lucru a fost dacă nivelul de histamină de la SC poate fi asociat cu gradul de percepție subiectivă al pruritului. De asemenea, a fost evaluat și modul de evoluție al nivelului de histamină în urma unui tratament cu un șampon cu 1% ZPT și dacă percepția pruritului a fost influențată de către tratamentul cu ZPT1% timp de 3 săptămâni.

Pentru prima dată <sup>(5)</sup> a fost determinată în mod noninvaziv nivelul de histamină din SC, iar rezultatele obținute au evidențiat faptul că bolnavii cu D au un nivel de cel puțin două ori mai mare comparativ cu nivelul de histamină al persoanelor fără D și este posibil ca sursa de histamină de la nivelul SC să fie reprezentată de epiderm <sup>(7)</sup>.

Rezultatele obținute <sup>(5)</sup> au subliniat faptul că descuamarea scalpului (cuantificată prin parametrul ASFS) a fost redusă semnificativ statistic de către șamponul cu 1% ZPT la persoanele cu D și s-a evidențiat reducerea histaminei de la nivelul SC <sup>(5)</sup>, reducere corelată cu percepția mai redusă a pruritului.

Utilizarea unui șampon cu 1% ZPT timp de trei săptămâni, pe lângă faptul că a redus descuamarea la pacienții cu D, a condus la o cvasinormalizare a nivelului de histamină în SC (nivele similare cu persoanele fără D) și la o diminuare semnificativă a pruritului (cuantificată prin VAS – Visual Analogic Scale).

În concluzie, reducerea concomitentă a pruritului și a nivelului de histamină din SC sugerează o asociere importantă între aceste 2 elemente. Histamina de la nivelul SC reprezintă o importantă „țintă” pentru studii ulterioare și în dezvoltarea de noi posibilități de tratament.

## Bibliografie/Bibliography

1. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;361: 690-94.
2. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003;96:7-26.
3. Chen SC, Yeung J, Chren M. Scalpdex. A quality-of-life instrument for scalp dermatitis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 803-807.
4. Brzezinska-Wcislo, L., Wcislo-Dziadecka, D., Lis-Swiety, A. and Trzmiel, D. Dandruff and seborrheic dermatitis of the scalp – pathogenesis, clinical picture and therapeutic aspects. *Postep. Derm. Alergol.* 24, 59-64(2007).
5. Kathy Kerr, James R. Schwartz, Thomas Filloon, Angela Fieno, Ken Wehmeyer1, Jacek C. Szepietowski and Kevin J. Mills, Scalp Stratum Corneum Histamine Levels: Novel Sampling Method Reveals Association with Itch Resolution in Dandruff/Seborrheic Dermatitis Treatment *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 404-408
6. Giustizieri ML, Albanesi C, Fluhr J, Gisondi P, Norgauer J, Girolomoni G. H1 histamine receptor mediates inflammatory responses in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1176-1182.
7. Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 785-789.
8. G. A. Turner, M. Hoptroff and C. R. Harding, Stratum corneum dysfunction in dandruff, *International Journal of Cosmetic Science*, 2012, 34, 298-306
9. Kathy Kerr, BS, Trevor Darcy, PhD, James Henry, PhD, Haruko Mizoguchi, PhD, James R. Schwartz, PhD, Stephen Morrall, PhD, Thomas Filloon, PhD, Rohan Wimalasena, PhD, Gina Fadayel, BS, and Kevin J. Mills, PhD, Epidermal changes associated with symptomatic resolution of dandruff: biomarkers of scalp health, *International Journal of Dermatology* 2011, 50, 102-113
10. James R. Schwartz, Andrew G. Messenger, Antonella Tosti, Gail Todd, Maria Hordinsky, Roderick J. Hay, Xuemin Wang, Claus Zachariae, Kathy M. Kerr1, James P. Henry, Rene C. Rust and Michael K. Robinson1 A Comprehensive Pathophysiology of Dandruff and Seborrheic Dermatitis – Towards a More Precise Definition of Scalp Health, *Acta Derm Venereol* 2012; 92
11. Kerr K, Darcy T, Henry J, Mizoguchi H, Schwartz JR, Morrall S, et al. A description of epidermal changes associated with symptomatic resolution of dandruff: biomarkers of scalp health. *Int J Dermatol* 2011; 50: 102-113. = 4
12. Van Gool A, Henry B, Sprengers E. From biomarker strategies to biomarker activities and back. *Drug Discov Today* 2010; 15: 121-126.
13. US Department of Health and Human Services FaDA. Innovation or stagnation? Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. 2004; <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>.
14. Gallia SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 53-59.

În realizarea acestui articol a fost utilizată bibliografie pusă la dispoziție de către Procter & Gamble

Adresa de corespondență: Clinica Dermatologie I, Spitalul Clinic Colentina București  
Correspondance address: Șos. Ștefan cel Mare nr. 19-21, Sector 2 București

