

## Capitolul 1.

### **Structura pielii: aspecte histo-biochimice și implicații cosmetologice**

Pielea este un înveliș membranos conjunctivo-vascular care acoperă corpul în întregime și care se continuă cu semimucoasele și mucoasele cavităților naturale.

Grosimea pielii variază în funcție de regiunea cutanată: 4 mm la palme și plante, și între 0,2-0,5 mm la pleoape, prepuț și gland. De asemenea grosimea pielii variază cu sexul și vârsta, fiind mai subțire la femei, copii și bătrâni. Pielea este foarte elastică având o rezistență mare, o fâșie de 2-3 mm lățime suportând o greutate de 2 kg. Culoarea pielii este în funcție de bogăția în pigment melanic și de vascularizație, variind după regiune și vârstă.

Suprafața pielii, evaluată la aproximativ 1,5-2 m<sup>2</sup>, este catifelată, onctuoasă și umedă. Suprafața este brăzdată de depresiuni, unele aparente denumite pliuri sau cute, altele minuscule denumite depresiuni infundibuliforme.

Pliurile pot fi grosolane (ex: pliul submamar, interfesier, inghinogenital), mai discrete (ex: fața de flexie a articulațiilor) și șanțuri fine și scurte, cele mai numeroase, prezente pe toată suprafața corpului și vizibile cu ochiul liber. Aceste șanțuri prin intersectare delimitează suprafețe romboidale, constituind cadrilajul normal al pielii. Pe suprafața palmară și plantară se pot observa o serie de șanțuri curbe, juxtapuse, care delimitează mici proeminente regulate denumite creste papilare.

Depresiunile infundibulare, cunoscute popular sub numele de pori, corespund orificiilor glandelor sudoripare (greu distinse cu ochiul liber) și foliculilor pilo-sebacei (mult mai aparente).



*Fig. 1. Cadrilajul normal al pielii*

Suprafața pielii (cu excepția palmelor și plantelor) este acoperită de peri, unii voluminoși, iar alții foarte fini, abia vizibili.

Structura pielii este complexă. Ea este compusă din patru regiuni suprapuse care, dinspre suprafață spre profunzime, sunt următoarele: epidermul, joncțiunea dermo-epidermică, dermul și hipodermul. Epidermul este situat la suprafață fiind un epiteliu nevascularizat. Joncțiunea dermo-epidermică, după cum indică și numele, separă epidermul de derm. Urmează dermul care se continuă în profunzime cu hipodermul între cele două neexistând o limită netă. Anexele pielii care sunt de origine epidermică sunt localizate în derm și hipoderm.

Din punct de vedere embriologic, organul cutanat ia naștere din cele două componente embrionare:

- *foița ectodermică* din care se dezvoltă epidermul și anexele;
- *foița mezodermică* precursora a dermului.

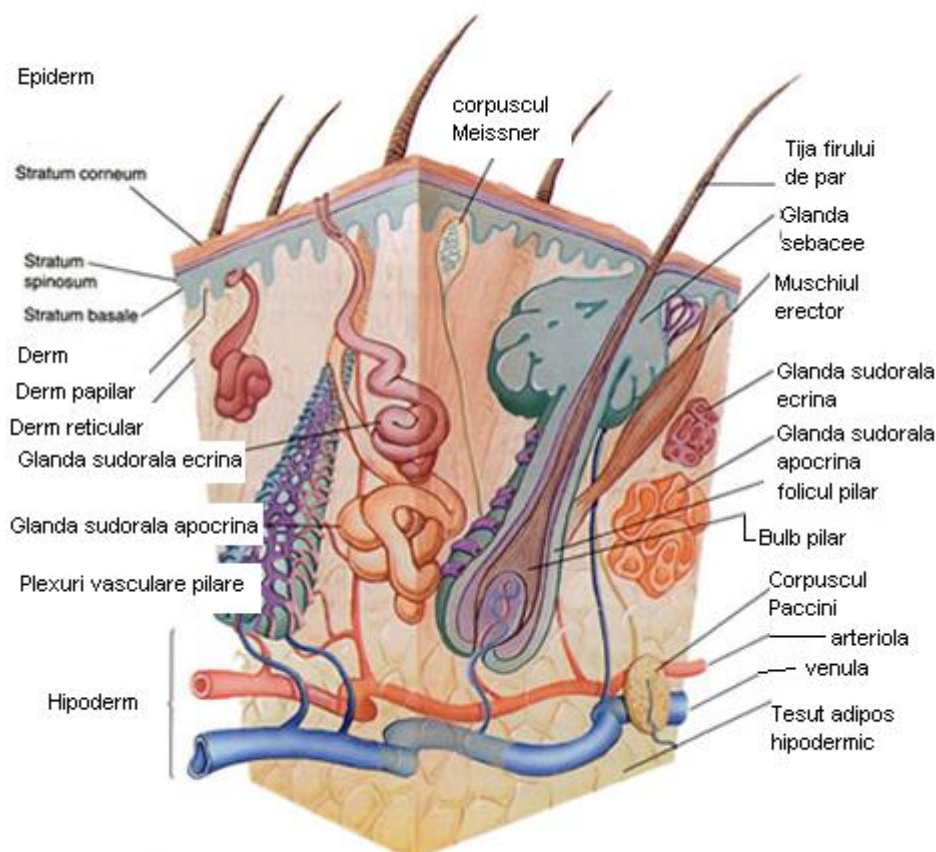
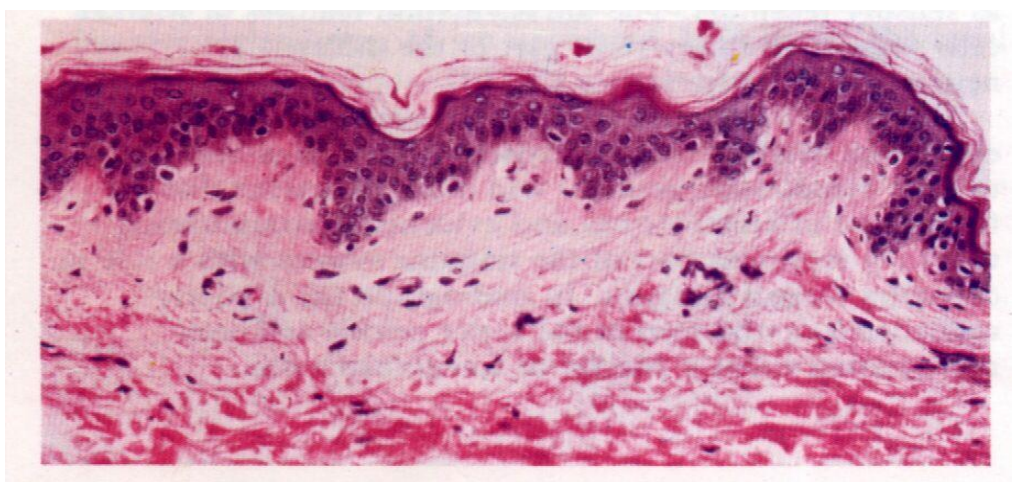


Fig 2. Structura pielii

## 1.1. Epidermul : structura histo-biochimică și implicații cosmetologice

Epidermul (fig. 3) reprezintă un țesut epitelial pavimentos stratificat, constituit dintr-un număr variabil de straturi celulare, în funcție de regiunea corpului, dar care au aceeași evoluție histofiziologică. Principala celulă a epidermului (reprezentând 95% din totalul populațiilor celulare epidermale) este **keratinocitul**. De integritatea sa morfo-funcțională, ca și de menținerea în parametri normali a ritmului său de reînnoire, depinde buna funcționare a epidermului.



*Fig. 3. Preparat histologic de piele. Zona închisă și sinuoasă este epidermul. Densitatea maximă a nucleelor celulare este pentru stratul bazal, în timp ce stratul cornos (situat superior) este lipsit de nucleee celulare, având celule aplatzate și colorate acidofil (corneocite)*

Populațiile celulare epidermale sunt următoarele:

- Keratinocitele, aflate în diverse stadii de evoluție, de la keratinocite bazale (capabile de diviziune celulară și reînnoire), la corneocite (celule care se descuamează eliminându-se de pe piele),
- Melanocitele (celule secretante de pigment melanic). Acestea se găsesc în stratul bazal al keratinocitelor, elementul lor distinctiv fiind prezența melanosomilor. Melanosomii sunt organitele intracelulare specializate în biosinteza melaninelor. Aceștia se află în stadii diverse de dezvoltare (4 grade evolutive), după cum sinteza melanică este incipientă sau finisată.
- Celulele Langerhans (celule imunocompetente, variantă de macrofag, celulă de tipul APC).

- Celulele Merkel (sateliți ai terminațiilor nervoase).

Epidermul se dezvoltă din luna a 2-a de viață intrauterină, structura sa devenind completă în lunile 7 și 8 ale sarcinii. Melanocitele iau naștere din melanoblaștii crestei neurale, migrează în derm și apoi ajung în epiderm după 11-12 săptămâni. Ajunse în epiderm dobândesc proprietăți melanogene cu dezvoltarea unui aparat enzimatic specific în jurul lunii 5.

### 1.1.1. Structura pe straturi a epidermului

Keratinocitele epidermului au un aranjament pe straturi celulare, straturi ce corespund stadiului de maturare celulară a acestor celule.

1. **Stratul bazal sau germinativ.** Este stratul cel mai profund, situat direct pe membrana bazală (joncțiunea dermo-epidermică – formațiune acelulară care face legătura între derm și epiderm). Stratul bazal este alcătuit dintr-un singur rând de celule, având caracter histologic de celule tinere (citoplasmă bazofilă, nucleu evident). La acest nivel, keratinocitele sunt înalte, columnare sau cuboide, cu un diametru de circa 6μ. Din loc în loc, keratinocitele bazale sunt întrerupte de celelalte tipuri celulare (melanocite, celule Langerhans). Stratul bazal este denumit strat germinativ, deoarece keratinocitele de aici, prin continua lor diviziune celulară, dau naștere noilor keratinocite care vor popula straturile următoare, pe măsura maturării lor. Nucleul celular este oval sau alungit, cu o rețea grosolană de cromatină și deseori este surprins în mitoză. Keratinocitele din acest strat sunt bine ancorate pe membrana bazală grație hemidesmozomilor, iar sutura dintre ele este datorată desmozomilor. În microscopia optică, stratul are o configurație sinuoasă, datorită numeroaselor papile dermice care se insinuează din derm, în epiderm.

Microscopia electronică a evidențiat prezența unor filamente de keratină (citokeratinele), grupate în mănunchiuri, precursori ai keratinei ce se va sintetiza ulterior, în straturile superioare.

Celulele Merkel sunt prezente la acest nivel, mai dense la nivelul buzelor și degetelor. Succesiunea keratinocitelor bazale este întreruptă pe alocuri de melanocite, celule sintetizatoare de pigment melanic.

2. **Stratul spinos.** Acesta reprezintă 30% din grosimea epidermului. Deține mai multe șiruri (5 – 20) de celule, sub formă poliedrică, având diametrul de 10 – 15  $\mu$ , dispuse în mozaic. De fapt, pe măsura maturizării celulare și a avansării pe straturile superioare, keratinocitele devin din ce în ce mai aplatizate. Desmozomii sunt foarte bine reprezentați; ei dau aspectul de proiecții citoplasmatică înspre exterior, aspect care a dat denumirea acestui strat de strat spinos. La acest nivel apar primele dovezi ale sintezei de ceramide: corpii Odland – granule de depozit ale acestor lipide complexe.

În stratul spinos procesul de keratinizare este incipient.

3. **Stratul granulos.** Acesta reprezintă 10% din grosimea epidermului, este alcătuit din 1 – 6 rânduri de celule romboide, mai aplatizate decât precedentele, având un diametru și mai mare: 25 $\mu$ . La acest nivel keratinocitele încep să aibă un caracter matur (nucleul devine picnotic, datorită faptului că celula nu se va mai divide). Citoplasma este încărcată cu granule de heratohialină, ce conferă un aspect întunecat acestui strat. Keratohialina este componenta de bază a keratinei moi, specifică pielii (părul deține o keratină dură). În realitate, granulele conțin pe lângă precursorul keratinei și cantități de profilagrină. Aceasta din urmă este precursorul filagrinei, proteină bazică conținând histidină care contribuie asamblarea filamentelor de keratină între ele.

Stratul granulos are proprietăți anabolice (de sinteză), prin aceea că sintetizează filagrina și începe sinteza keratinelor. Concomitent au loc procese catabolice, cum ar fi disoluția nucleului și a unor organite celulare.

4. **Stratul lucid.** Celulele acestui strat sunt dispuse pe 1 – 3 rânduri, având un aspect clar. Ele sunt subțiate (aplatizate), strâns legate și având un caracter degenerat (îmbătrânit). Nucleul este turtit, picnotic, iar citoplasma este intens infiltrată cu keratină. Unii autori nu consideră stratul lucid ca fiind unul distinct, ci doar o zonă de tranziție între stratul granulos și cel cornos.

5. **Stratul cornos.** Acesta reprezintă ultimul strat al epidermei, cel mai superficial. Grosimea sa este variabilă în funcție de regiunea anatomică: este mai bine reprezentat în zonele de maximă solicitare mecanică (palme, tălpi). La acest nivel, keratinocitele sunt complet transformate, având keratina

complet finisată și poartă numele de corneocite. Corneocitul este o celulă foarte aplatizată, anucleată, având citoplasma în întregime ocupată cu keratină. Există de regulă 8 – 10 rânduri de corneocite, bine sudate între ele datorită liantului intercelular. Liantul intercelular este constituit din lipide, în principal ceramide. Partea cu totul superficială a stratului cornos, formată din elemente izolate care se desprind la cel mai mic traumatism, poartă numele de *stratul disjunct*. Pierderile rezultate din descuamare sunt permanent înlocuite, grație diviziunilor celulare din stratul bazal.

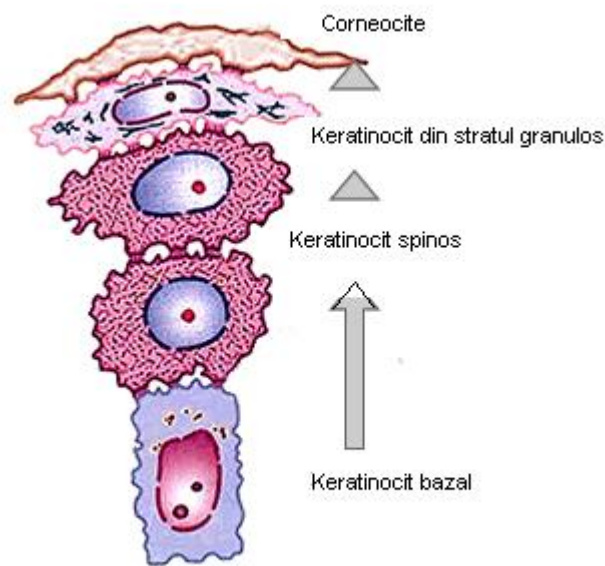


Fig.4. Evoluția keratinocitului

Stratul cornos se comportă ca barieră protectoare. Contribuie la protecția mecanică, la cea chimică, la protecția solară prin posibilitatea hipertrofierii sale, dar una dintre cele mai importante funcții asigurate este cea de a preveni pierderile trans-epidermale de apă (TEWL : *trans-epidermal water loss*). Această proprietate este asigurată, pentru că amestecul de aminoacizi și diverși metaboliți rezultați din catabolizarea filagrinei (ajunsă la acest nivel odată cu maturizarea keratinei) formează un complex de componente, numit NMF (*Natural Moisturizing Factor* : Factor Natural de Hidratare) – figura 5.

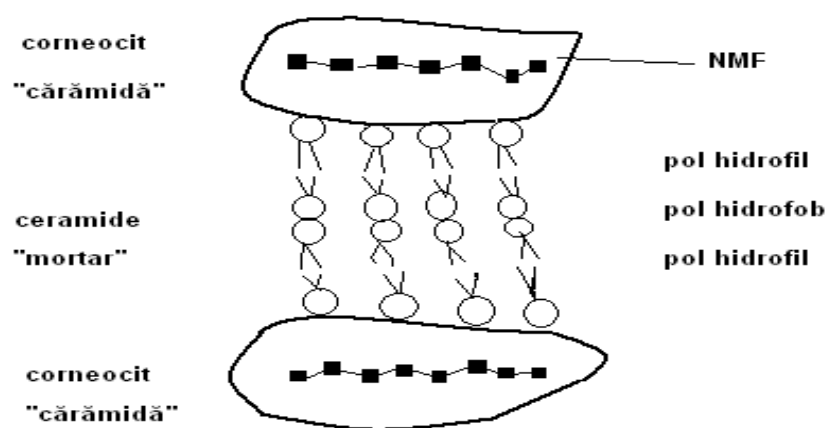


Fig.5 Coeziunea dintre corneocite și ceramide. Hidratarea la nivel epidermal superior este realizată grație dublului strat lipidic al lipidelor – liant și de NMF prezent în corneocite

### Microscopia electronică a keratinocitului

Keratinocitul reprezintă celula de bază a epidermului. El prezintă la fel ca și celelalte celule somatice organele citoplasmatice: aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic neted și rugos, mitocondriile, lizozomii și ribozomii.

Microscopia electronică evidențiază markerii ultrastructurali citoplasmatice și membranari caracteristici keratinocitelor din piele: melanozomi maturi, tonofilamentele, desmozomii, hemidesmozomii și, mai ales în stratul granulos, granulele de keratohialină și keratinozomii, iar în stratul cornos - învelișul cornos.

*Melanozomii maturi* (de stadiul IV) sunt fagocitați în număr mare de keratinocitele bazale, dar treptat dispar în citoplasma keratinocitelor suprabazale.

*Tonofilamentele* sunt filamente intermediare cu diametrul de 10 nm dispuse în mănunchiuri. Ele sunt slab reprezentate în stratul bazal și mult mai dense în stratul spinos și granulos, dispărând în stratul cornos. Filamentele intermediare alcătuiesc alături de microfilamente și microtubuli citoscheletul celulelor.

*Desmozomii* realizează legătura keratinocitelor între ele. Ei sunt puțin numeroși la nivelul stratului bazal dar foarte numeroși la nivelul stratului spinos.

Desmozomul se prezintă ca o structură simetrică constituită din două porțiuni intracelulare dense denumite *plăci desmozomale* sau *plăci citoplasmatice*, și o porțiune intercelulară clară, mediană, numită *core* sau *desmoglee*.

Aceste formațiuni au rolul de adezivitate, de impermeabilitate și de comunicare – asigurând trecerea unor molecule mici de la o celulă la alta. Desmozomii de adezivitate acționează ca niște „nituri”, care distribuie forțele de forfecare în întreg epiteliu, și în tot țesutul subiacent, ca într-un tot. Substanțele cheie implicate în adezivitate, în cadrul acestor formațiuni, sunt două glicoproteine: plakoglobulina și desmoplakina.

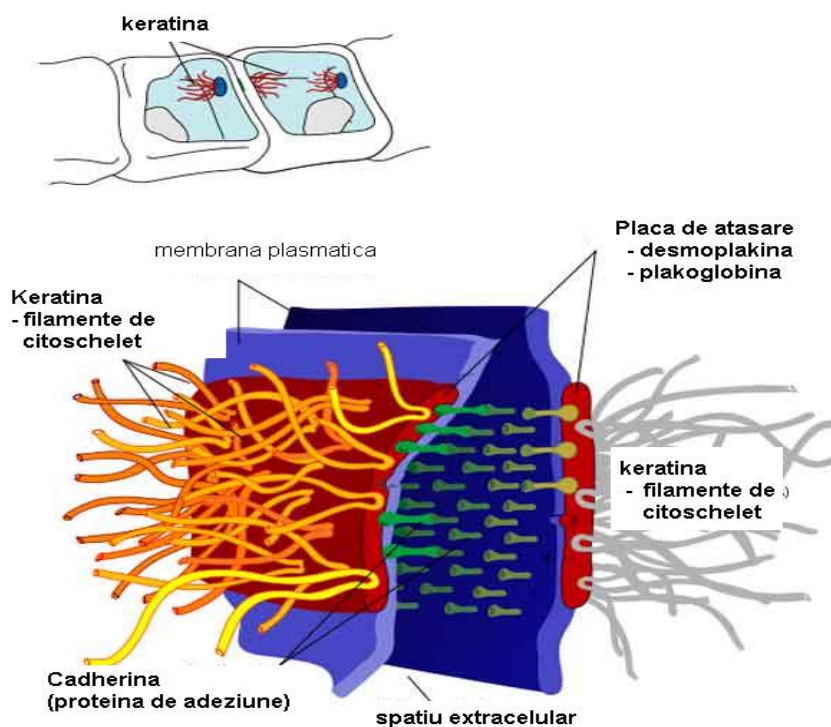


Fig.6 Structura schematică a unui desmozom

Aceste formațiuni au rolul de adezivitate, de impermeabilitate și de comunicare – asigurând trecerea unor molecule mici de la o celulă la alta. Desmozomii de adezivitate acționează ca niște „nituri” care distribuie forțele de forfecare în întreg epiteliu și în tot țesutul subiacent, ca într-un tot. Substanțele cheie implicate în adezivitate, în cadrul acestor formațiuni, sunt două glicoproteine: desmocolina și desmogleina.

### **1.1.2. Ciclul de reînnoire celulară. Stimularea dermato-cosmetică a reînnoirii celulare**

Timpul necesar reînnoirii epidermului reprezintă timpul intervalul necesar unei celule din stratul bazal să străbată toate cele cinci straturi ale epidermului și să ajungă corneocit. Acest timp concordă cu perioada mitotică a celulelor din stratul bazal, și în mod normal este egală cu 26-38 de zile. Procesul devine mai lent (ciclu de reînnoire lent) în cadrul procesului de îmbătrânire cronologică a pielii și se scurtează considerabil în psoriazis.

Procesul de reînnoire celulară coincide, ca timp, cu perioada necesară keratinizării complete, deoarece concomitent cu ascensiunea celulară are loc sinteza și definitivarea keratinei. Keratinizarea este însoțită de modificări biochimice, care conferă densitate mare și impermeabilitate stratului de corneocite; așadar au loc următoarele fenomene:

- transformarea matricei celulare în keratină,
- densificarea membranei celulare,
- impermeabilizarea matricei extracelulare.

Maturarea și diferențierea celulelor epidermice (proces numit și epidermopoieză) este o transformare fiziologică controlată de o citokină locală : **EGF (Epidermal Growth Factor)**. Aceasta este un polipeptid având 53 aminoacizi, din clasa factorilor de creștere celulari, pentru care diversele celule de tip epitelial (și chiar unele celule din epiteliile glandulare) dețin receptori. Toate keratinocitele dețin receptori pentru EGF, dar densitatea acestora este maximă în zona bazală și scade odată cu diferențierea celulară.

Procesul de maturare și keratinizare epitelială demonstrează una dintre cele mai interesante proprietăți ale țesutului epitelial, aceea de a avea polaritate, de a se deplasa în unic sens. Fenomenul mai rar întâlnit în alte tipuri tisulare, dar este prezent în meristemele de creștere ale plantelor. Această proprietate se explică prin faptul că moleculele proteice și glicoproteice, odată sintetizate, sunt dirijate spre polul apical. Fenomenul de polaritate al țesutului epitelial a fost sesizat încă din 1971, de Jamieson și Palade, inițial pentru celulele epiteliale care tapetează glandele exocrine.

EGF este un peptid studiat pentru a deveni ingredient cosmetic pentru stimularea reînnoirii celulare. Obținerea sa este posibilă în culturi de keratinocite.

Reînnoirea celulară poate fi stimulată și de alți agenți între care: retinolul, alfa-hidroxiacizii (acid glicolic, acid lactic și sărurile acestuia, acid tartric), (fito)estrogenii. De asemenea, reîntinerirea celulară poate fi „forțată” prin **peelingul chimic profund, mediu sau superficial**.

*Peelingul superficial* se realizează cu unii acizi, de tipul:

- alfa-hidroxiacizi, ca de exemplu acidul glicolic și acidul lactic. Între aceștia, cel mai utilizat este actualmente acidul glicolic, în concentrații variind între 15% (pentru pielea sensibilă) și ajungând până la concentrații de 25%. Efectul acestui peeling este o descuamație microscopică, care produce reîntinerire epidermică prin efect cumulat, realizat în urma unor aplicări repetate.
- beta-hidroxiacizii, de tipul acidului salicilic, care pe lângă efect keratolitic, are și efect de peeling, la folorirea repetată.
- soluția Jessner : un amestec de acid salicilic, acid lactic și rezorcină,
- AAF : acid amino-filagrină, care face parte din structura normală a pielii, fiind un keratolitic și exfoliant „fiziologic”.

Peelingul superficial este indicat pentru eliminarea cicatricilor antiacnee, pentru eliminarea hiperpigmentațiilor faciale (la asocierea acidului glicolic cu acid kojic), pentru eliminarea ridurilor fine, ca și pentru aceea că este procedeu anti-aging. Peelingul superficial prezintă avantajele de a nu fi dureros, de a nu produce iritații ale pielii (la folosirea controlată, și cu concentrații ușor crescânde), de a nu produce izolare socială ca în cazul peelingurilor profunde și de a nu necesita mari precauții ulterioare legate de fotoprotecție. Inconvenientul acestui tip de peeling blând este acela că impune ședințe repetate de aplicații, în timpul unei sesiuni de tratament.

*Peelingul mediu* se realizează cu acid kojic sau cu unii fenoli. Indicația este aceeași : cicatrici post-acnee, pete pigmentare de diverse cauze, ca și tratament anti-aging.

Cel mai utilizat agent de *peeling profund* este rezorcina, folosită încă din anul 1882, odată cu introducerea sa în uz de către medicul dermatolog Unna. Rezorcina este un keratolitic puternic. Pasta Unna (masca de rezorcină) denaturează straturile superficiale de keratină, producând regenerarea rapidă și compensatorie a keratinocitelor bazale.

Un agent de peeling profund mai recent intrat în uz este acidul tricloracetic, în concentrații cuprinse între 10 – 40%. Peelingul profund este mai eficient decât cel

superficial, dar prezintă unele dezavantaje: este dureros la aplicare (durerea este suportabilă și depinde de sensibilitatea individuală), impune izolare socială de 7 zile pentru că evoluează sub forma unei cruste inestetice, de culoare brună. Procedura necesită măsuri ulterioare de fotoprotecție și de protecție antimicrobiană a pielii.

Modificările care apar la nivel cutanat în urma aplicării peeling-ului se produc prin următoarele mecanisme:

- stimularea proliferării keratinocitelor bazale, datorită eliminării straturilor epidermului; (figura 7)
- distrugerea controlată (peelingul este o *daună controlată*) a regiunilor epidermice, acestea vor fi înlocuite cu epiderm reînnoit;
- producerea unei reacții inflamatorii în țesuturile mai profunde decât cele necrozate, printr-un mecanism de activare a mediatorilor inflamației; aceasta determină sinteză de collagen nou și de substanță fundamentală de către fibroblast (figura 8).

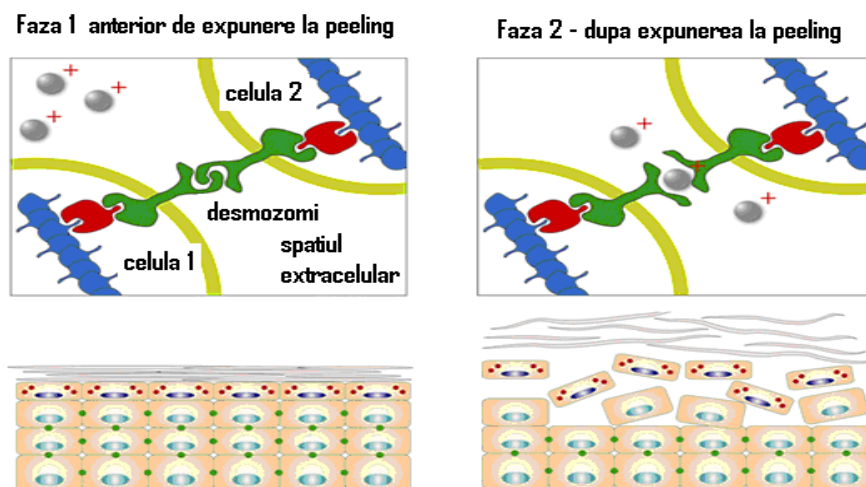


Figura 7. Mecanismul de acțiune al agenților peeling la nivelul epidermului

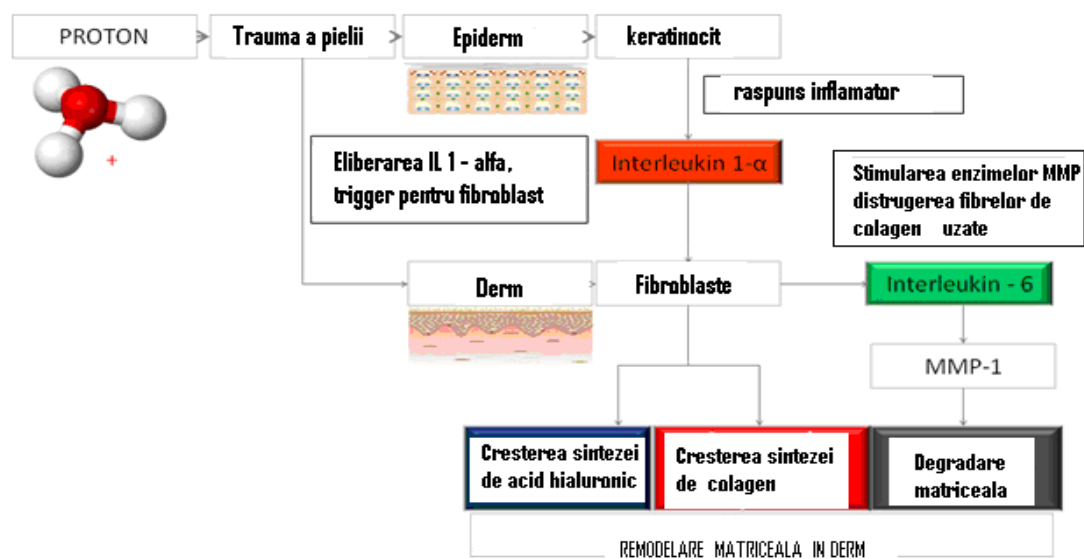


Figura 8. Mecanismul de acțiune al agenților de peeling la nivelul dermului

O metodă modernă de stimulare a regenerării keratinocitare este **microdermabraziunea**. Aceasta este o tehnică modernă de peeling superficial, prin acțiune fizică și nu chimică. Reprezintă o abraziune progresivă a straturilor pielii, pe diverse profunzimi. Aparatele de microdermabraziune utilizează un sistem de aspirație – la nivel microscopic – a pielii, concomitent cu proiectarea în regiunea aspirată a unor microcristale de oxid de aluminiu. Microcristalele sunt inerte din punct de vedere chimic, sunt sterile și au rolul de a mobiliza straturile celulare. Aparatele de microdermabraziune au reglabilă viteza de circulație a microcristalelor ca și profunzimea de penetrare în straturile pielii. Microdermabraziunea superficială atinge doar stratul de corneocite; ea lasă un eritem tranzitor și este indicată ca metodă de eliminare treptată a ridurilor fine. Microdermabraziunea medie și profundă se adresează straturilor medii și inferioare ale epidermei. Din acest motiv, microdermabraziunea profundă poate să producă chiar hemoragii punctiforme (microperforații), nu doar eritem, dar rezolvă probleme estetice precum cicatrici și vergeturi.

### 1.1.3. Keratina

Keratina este o proteină insolubilă, anionică, foarte rezistentă la digestia enzimatică, având numeroase legături disulfidice. Sinteza keratinei începe din straturile bazale, având ca precursori citokeratinele din stratul germinativ. În stratul spinos acestea se grupează în fascicule, fasciculele formate sunt împinse la periferia celulei, se sulfatează, și înaintând spre stratul următor (granulos), se impregnează cu keratohialina prezentă la acest nivel. Procesul este controlat de filagrină, o proteină responsabilă de agregarea filamentelor de keratină (**filagrina: filament aggregating protein**). Defectele genetice ale filagrinei cauzează unele defecte ale keratinei (hiperkeratinizări), forme de ihtioză vulgară.

În paralel cu procesul keratinizării, organitele celulare din keratinocit sunt digerate de enzimele lizozomale, ca mărturie a încetării activităților metabolice și de sinteză. Când keratinizarea este completă, celula este aplatizată, anucleată, transformată în corneocit.

Keratina, având punțile de sulf fixate și fiind impermeabilă, acționează ca o barieră protectoare împotriva deshidratării și implicit împotriva îmbătrânirii. În forma sa finală, keratina alcătuiește citoscheletul celular, alături de tubulină și actină.

În realitate, keratina se prezintă ca o familie de proteine înrudite, clasificate după greutatea lor moleculară și punctul izoelectric, în felul următor:

- Alfa-keratinele (tipul neutru-bazic), cuprinde keratinele cu masă moleculară între 52-67 kD, notate de la K<sub>1</sub> la K<sub>9</sub>
- Beta-keratinele (tipul acid), cuprinzând keratinele cu masă moleculară între 40-56 kD, notate de la K<sub>10</sub> la K<sub>20</sub>

Această clasificare concordă și cu cea a determinismului genetic, pentru că keratinele de tip beta sunt codificate de o familie de gene localizate pe cromozomul 17, în timp ce keratinele de tip alfa sunt codificate de o altă familie de gene situate pe cromozomul 12. Fiecărui stadiu de maturare epidermică îi este caracteristică exprimarea unei perechi de gene (una din fiecare familie). De exemplu, combinația K<sub>14</sub> – K<sub>5</sub> caracterizează keratinocitele bazale, în timp ce perechea K<sub>16</sub> – K<sub>6</sub> caracterizează keratinocitele din zonele anatomice de maximă solicitare anatomică (palme, plante).

Ca ingredient cosmetic, keratina de origine animală este utilizată în produsele de îngrijire a părului: loțiuni tonice și măști pentru păr. Denaturarea keratinei dure a părului - cu acid tioglicolic - reprezintă modul de acțiune al soluției de ondulație permanentă.

### **Patologia epidermopoezei și a keratinizării**

**Hiperkeratoza** reprezintă o îngroșare a stratului cornos, cu păstrarea structurii normale anucleate. De regulă, hiperkeratoza „normală” apare în regiunile anatomice în care pielea este suprasolicitată mecanic. Hiperkeratoza „patologică” are mecanism de producere diferit de la o boală la alta :

- în ihtioza vulgară există o scădere a filagrinei,
- în psoriazis, există o accelerare a diferențierii keratinocitelor și a întregului ciclu de viață a acestei tip celular.

**Parakeratoza** este rezultatul unei keratinizări accelerate și imperfecte, astfel încât keratinocitul își păstrează nucleul până în straturile superioare (semn al incompletei maturizări). Modificarea apare în mod patologic în psoriazis (unde coexistă cu hiperkeratoza) și în eczeme. Parakeratoza fiziologică apare la nivelul mucoaselor.

**Acantoza** este îngroșarea stratului spinos, caracteristică pentru unele leziuni de psoriazis.

**Diskeratoza** reprezintă keratinizarea vicioasă și precoce, care începe încă din stratul spinos. Leziunea reprezintă o stare precanceroasă.

### **Psoriazisul**

Psoriazisul este o boală dermatologică eritemoscuamoasă, relativ frecventă în populație (atinge 1 - 3% din populația globului), dar există mari variații geografice. Astfel, în țările cu climă ecuatorială și tropicală incidența este foarte mică (0,1%), în timp ce în țările Scandinave incidența este de 3%. Această dispoziție dependentă de arealul geografic se explică prin faptul că radiația solară UV este benefică vindecării acestei boli.

Boala este de etiologie necunoscută și reprezintă consecința unei reînnoiri epidermice accelerate, asociată cu modificări de keratinizare (parakeratoză) și cu o inflamație cutanată. Teoria autoimună este cea mai acceptată actualmente în privința etiopatogeniei bolii. Totuși există și o anumită predispoziție genetică bine dovedită; boala este prezentă

în antecedentele colaterale ale bolnavului. În forma cea mai gravă a sa, cea de psoriazis artropatic, există un determinism genetic mai bine exprimat, prin aceea că pacienții respectivi sunt în majoritate fenotip HLA-B27.

Deși nu se cunosc mecanismele exacte ale producerii psoriazisului, există cu certitudine un dezechilibru între diviziunea și diferențierea keratinocitelor, în favoarea diviziunii, cu implicita accelerare a metabolismului acestor celule. La nivelul leziunii psoriazice, durata medie de viață a keratinocitelor se reduce de la 28 de zile, la numai 3 – 4 zile. Totodată keratina rămâne imatură, fiind mai ușoară. Caracterul imatur este o caracteristică și a keratinocitelor, acestea păstrându-și nucleul chiar și în stratul cornos (parakeratoza). Tulburările de keratinizare includ și blocarea sintezei filagrinei, proteină responsabilă de realizarea etapei finale a keratinizării. Este însă greu de precizat dacă acest fapt este o cauză sau o consecință a tulburărilor patogenice din psoriazis. Această dilemă de tip cauză sau consecință este enunțată și pentru alte fenomene constatate: scăderea numărului de desmozomi (formațiuni de legătură intercelulară) pe suprafața keratinocitelor, modificări în anvelopa keratinocitului ca și o frecvență mai mare de receptori membranari pentru EGF.

Teoriile patogenice ale psoriazisului nu ocolesc nici factorul imun/autoimun. În acest scenariu, sunt implicate limfocite T, citokine (IL-1, IL-6 și IL-8), prezente pe toată evoluția bolii, și doar în etapa de diferențiere. Asocierea cu un reumatism degenerativ este un argument în plus, la fel și răspunsul favorabil la tratament cu corticoterapie topică, ca și cu citokine, în viitor (antocorpi monoclonali anti CD4 sau IL-10). În acest sens trebuie făcută corelația cu efectul benefic al expunerii la UV, în special UVB, probabil prin aceea că ultravioletele inhibă celula Langerhans, care este un inițiator al procesului imun. Totuși, efectul benefic al corticoterapiei topice nu trebuie atribuit în exclusivitate inhibării procesului imun, știut fiind faptul că corticoterapia inhibă rata mitozelor.

Există unii factori externi care influențează evoluția clinică a bolii, între care :

- stresul psihic grăbește și declanșează exprimarea tabloului clinic,
- la femeie, sarcina ameliorează boala, iar lăuzia o agravează,
- expunerea la soare ameliorează evident leziunile psoriazice (există și un mic procent de psoriazis facial agravat de expunerea la soare),
- stoparea bruscă a corticoterapiei în psoriazis determină reapariția leziunilor,
- consumul de alcool și de alimente condimentate amplifică fenomenele clinice,
- medicația beta-blocantă agravează leziunile psoriazice.

Leziunile tipice în psoriazis sunt plăcile elevate de la planul cutanat, intens eritematoase, acoperite cu un strat abundent de scuame albe, lamelare, dispuse în

straturi paralele (multistratificate). Plăcile nu sunt pruriginoase, decât în rare cazuri. Dacă este raclat persistent depozitul scuamos, apare o sângerare punctiformă, semn că modificările histologice au ajuns în profunzime până la prima parte a dermului (papile dermice, plex capilar superficial). Localizările predilecte sunt coatele, genunchii și scalpul, dar se cunosc și numeroase forme atipice, cu alte localizări.

Topografia clinică caracteristă este cea cu leziuni la nivel de coate, genunchi și scalp (pielea păroasă a capului) – zone de maximă agresiune mecanică. Se mai cunosc și alte forme clinice, nu neapărat rare, care fac ca psoriazisul să îmbrace un polimorfism clinic. Aceste forme sunt:

- Psoriazisul pielii păroase a capului. Leziunile sunt localizate în regiunea frontală și temporală, la liziera părului, având aspect de dermatită seboreică. Plăcile sunt bine delimitate, acoperite de scuame lamelare, albe, perforate de firul de păr. Nu este alopeciant (nu produce căderea părului) și nici proriginos (nu produce senzația de mâncărime), dar este inestetic și se asociază uneori cu psoriazisul facial.

- Psoriazisul facial are, ca și precedentul, aspect de dermatită seboreică. Plăcile eritemo-scuamoase se localizează pe aripile nazale, dar uneori cuprinde și conductul auditiv extern.

- Psoriazisul numular, punctat se caracterizează prin leziunile mici rotunde, în formă de monedă, pe torace.

- Psoriazisul inversat este atipic, prin localizarea leziunilor la nivelul plicilor de flexiune, adică axile în special (psoriazisul tipic își are leziunile la nivelul regiunilor de extensie: coate, genunchi). În acest caz sunt mai evidente plăcile eritematoase decât scuamele.

- Psoriazisul palmo-plantar este o formă rară, localizată de palme și tălpi, favorizat de perspirație. Este o variantă a bolii mai polimorfă, asociind scuamelor, papule și pustule. În oricare din forme, unghiile pot fi afectate (hiperkeratoză și pierdere de transparență unghială), dar poate exista și forma izolată de psoriazis unghial, în care lipsesc alte manifestări clinice.

Există și forme grave, complicate : psoriazis eritrodermic (generalizat), ca și de psoriazis artropatic, când sunt afectate articulațiile mici ale degetelor.

Odată apărut, psoriazisul nu se vindecă niciodată, ci evoluează sub formă de pusee eruptive, alternând cu intervale asimptomatice. Sub tratament, leziunile se vindecă pentru o perioadă mai lungă sau mai scurtă. Recidivează de regulă în anotimpurile reci (toamnă, iarnă), din cauza deficitului de radiație solară și se ameliorează vara.

Tratamentul psoriazisului include: retinoizi, corticoterapie, gudroane, metrotexat, terapie cu UV, Calcipotriol (un derivat de vitamina D), și în perspectivă unele imunomodulatoare.

### 1.1.4 Ceramidele și lipidele epidermice

Cele mai importante lipide găsite intraepidermic sunt ceramidele, colesterolul și acizii grași. Începând cu anul 1982, când ceramida C1 a fost descoperită în piele, a fost atribuit un rol esențial ceramelor în menținerea hidratării epidermale, ca și în troficitatea epidermală.

Actualmente se consideră însă că toate cele trei clase de lipide: ceramide, colesterol, acizi grași, sunt esențiale pentru menținerea în parametri normali a epidermului, iar păstrarea unui raport echilibrat: *ceramide / colesterol / acizi grași* de 3 / 1 / 1 este o condiție importantă pentru realizarea funcției de barieră a stratului cornos împotriva procesului numit TEWL (*trans-epidermal water loss* : pierderea de apă trans-epidermală).

Cu toate părerile contradictorii, este totuși unanim acceptat faptul că ceramidele sunt substanțele cheie în privința hidratării epidermale. Ceramidele fac parte din marea grupă a sfingolipidelor, lipide complexe evidențiate pentru prima dată doar la nivelul sistemului nervos central, dar ulterior și în piele, ca și în diverse alte tipuri celulare, la nivel de membrane celulare.

Sinteza ceramelor *de novo* pornește de la cuplarea sfingozinei cu un acid gras (exemplu oleic, linoleic), sub acțiunea ceramid-sintetazei. Există în epiderm 7 clase de ceramide, notate C<sub>1</sub> – C<sub>5</sub>, C<sub>6I</sub>, C<sub>6II</sub>. Ceramidele sunt structuri polare; ele au un pol hidrofil atașat de membrana corneocitelor și unul hidrofob proiectat în spațiul intercelular. Ceramidele C<sub>1</sub> și C<sub>2</sub> sunt mai puțin polare, în timp ce ceramida C<sub>6</sub> are o polaritate mai mare. Această polaritate face ca membrana corneocitară să fie bine hidratată în permanență. Unori polul hidrofil poate cupla oligozaharide care contribuie și mai mult la menținerea polarității. Ceramidele în asociere cu celelalte lipide (colesterol, acizi grași) sunt considerate lianți celulari. Acestea contribuie la sudarea keratinocitelor din straturile superioare (în special corneocite), în timp ce keratinocitele din straturile bazale sunt consolidate între ele prin intermediul desmozomilor.

Sediul sintezei ceramelor este keratinocitul din straturile incipiente. Încă din stratul spinos, există dovezi ale sintezei de ceramide, și anume corpii Odland sau cementosomii. Ceramidele sunt structuri de suprafață membranară prezente în diferite alte țesuturi, fiind incluse în marea familie a moleculelor de adezivitate membranară (CAM : Cell Adhesion Molecules).

Faptul că ceramidele contribuie la menținerea fluidității, a adezivității și a hidratării spațiului extracelular reprezintă o proprietate esențială a acestor lipide, care explică importanța lor dermo-cosmetică, cu implicite lor implicare în profilaxia deshidratării epidermale și a îmbătrânirii cutanate. Din acest considerent, mult timp ceramidele au fost considerate ingredient cosmetic valoros pentru produsele hidratante, mai cu seamă pentru că, odată cu înaintarea în vârstă, bilanțul sintezei lor devine negativ. Este însă mai productivă stimularea sintezei endogene a ceramidelor, strategie ce reclamă folosirea ca ingrediente dermo-cosmetici de tipul alfa-hidroxiacizilor (acid lactic, acid glicolic, etc).

Recent, unii autori adaugă rolul apoptotic al ceramidelor pe diverse tipuri celulare. Prin aceasta, ele induc moartea celulară programată, ceea ce reprezintă o stimulare a ciclului de viață pentru keratinocit pe de o parte și profilaxia proceselor canceroase, pe de altă parte. A induce apoptoza celulară înseamnă a reduce șansele unei linii celulare de a se bloca într-un stadiu tânăr, nediferențiat, specific proliferărilor canceroase. Prin această proprietate pro-apoptotică se consideră că ceramidele reglază ciclul de viață celular.

Se discută în literatură și unele funcții sistemice ale ceramidelor, extrapolabile și țesutului epidermal, între care se citează următoarele:

- rol de mediator secundar de tip lipidic, interferând cu metabolismul prostaglandinelor,
- ceramida C<sub>2</sub> este imunosupresoare,
- mediază apoptoza unor linii celulare, mai ales celor deviate malign,
- unele ceramide sunt mediatore pentru IL-1 sau pentru unele citokine pro-inflamatorii, între care TNF (tumoral necrosis factor),
- rol de mediator în răspunsul la inflamație, diferențiere și proliferare celulară,
- au un posibil rol anticanceros, iar în sistemul nervos stimulează dezvoltarea neuronală.

### **1.1.5. Joncțiunea dermo-epidermică**

Joncțiunea dermo-epidermică este o structură fibroasă, acelulară, care face legătura între derm și epiderm. În microscopia optică, are aspect sinuos, ondulat, ca o membrană despărțitoare între cele două straturi, pe care sunt fixate

keratinocitele din primul strat celular al epidermului. Din acest motiv, ea a fost numită inițial **membrană bazală**.

Actualmente se preferă denumirea de **joncțiune dermo-epidermică**, deoarece, microscopia electronică a pus în evidență structura sa spațială, pe straturi.

Dinspre epiderm spre derm, se descriu următoarele straturi care compun joncțiunea dermo-epidermică:

- **Lamina lucida** este stratul cel mai puțin dens, un spațiu de 20-40nm situat imediat sub keratinocitele bazale. Conține plăci situate sub hemidesmozomii stratului bazal, formațiuni de susținere care ancorează keratinocitele din stratul germinativ.
- **Lamina densa** este o zonă densă în microscopia electronică, având grosimea de 30-60nm. Această structură este elaborată de keratinocite. Este constituită din fibre de reticulină, elastice și microfibrile de colagen, colagen în rețea (de tip IV), componente care fac legătura cu lamina următoare.
- **Lamina reticularis** este o zonă fibrilară, formată din colagen de tip IV (colagen în rețea), fibronectină și structuri de ancoraj (colagen de tip VII), grație căruia are loc ancorarea la derm. Partea inferioară a joncțiunii dermo-epidermice este elaborată de fibroblastele din derm.

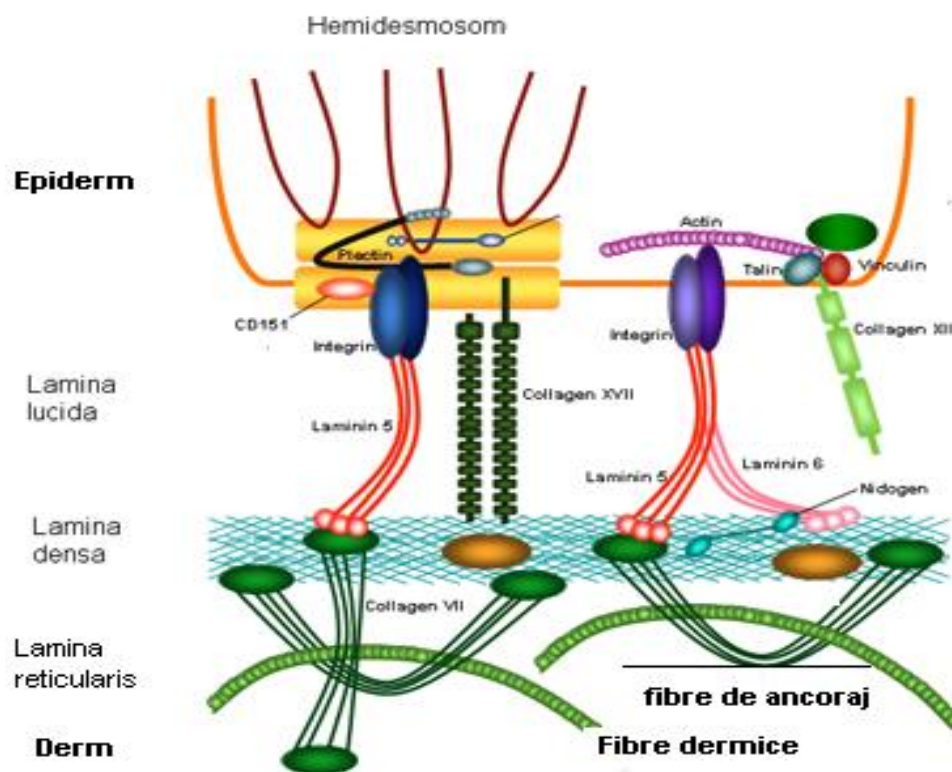


Fig. 9. Joncțiunea dermo-epidermică

Această frontieră dintre epiderm și derm are un rol cheie în migrarea celulară și în repararea celulară și tisulară. De integritatea acestei structuri de legătură depinde buna funcționare a epidermului. Astfel, se descrie o întreagă „**patologie de membrană**” a cărei expresie clinică este leziunea de tip bulă (boli precum pemfigodul bulos, epidermoliza buloasă). Astfel, dacă există o zonă de clivaj între derm și epiderm (o pierdere de substanță proteică de legătură), fie prin determinism genetic, fie prin mecanism autoimun, se dezvoltă leziunea de tip bulă, prin transudarea cu plasmă în zona de ruptură dermo-epidermică.

Este remarcabil și rolul **fibronectinei**, proteină prezentă în joncțiunea dermo-epidermică, nu doar pentru intervenția sa în imunitatea primară, dar și pentru rolul său de liant al keratinocitelor bazale.

Cercetarea cosmetologică modernă pune în prim plan joncțiunea dermo-epidermică, drept sediu al dezvoltării primelor riduri superficiale, în cadrul procesului de îmbătrânire, odată cu diminuarea proteinelor de coeziune și a **colagenului de tip în rețea** prezent la acest nivel. Din acest motiv, cercetarea laboratoarelor dermo-cosmetice caută noi stimulatori ai sintezei colagenului în rețea (tip IV, tip VII). Una din substanțele propuse în acest sens s-a dovedit a fi oenotherolul, din specia *Oenothera biennis*.

## 2. Dermul : aspecte histo-biochimice cu implicație în dermato-cosmetologie

Dermul este un țesut de tip conjunctiv, constituit din cele trei componente de bază ale oricărui țesut de tip conjunctiv: substanță fundamentală, o rețea de fibre de susținere și populații celulare plonjate în ochiurile rețelei de fibre. Dermul este constituit din două zone:

- **dermul papilar**, situat imediat sub joncțiunea dermo-epidermică, este alcătuit din papilele dermice, cu aspect de prelungiri digitiforme ale dermului înspre

epiderm. Sinuozitatea acestei zone este dată de forma membranei bazale, care delimitează plafonul acestei zone. Dermul papilar este bogat în terminații nervoase, receptori nervoși, celule, vase limfatice și sanguine.

- **dermul propriu-zis sau reticular** are în componență în principal fibre elastice, de collagen și de reticulină, dispuse în rețea, conferind pielii rezistență și elasticitate.

## 2.1. Fibrele dermului ; structura și rolul collagenului în dermatocosmetologie

Fibrele dermului formează o rețea, cu rol de susținere a componentelor din derm. Există trei tipuri de fibre în derm: de elastină, de collagen și de reticulină, sintetizate de fibroblastele din derm.

**Fibrele de elastină** sunt subțiri, lungi, cu un diametru de 0,2 – 1μ. Fibrele se ramifică și se anastomozează, generând rețele cu ochiuri largi. Elastina este o proteină bogată în prolină și glicină, dar se deosebește de collagen prin aceea că nu conține hidroxiprolină, ci valină și alanină. Conferă pielii elasticitate, prin capacitatea sa a se alungi de până la 2 ori, proprietate ce scade cuodată cu înaintarea în vârstă.

**Fibrele de reticulină** au o structură glicoproteică, sunt subțiri și dispuse în rețea. Au diametrul de 0,3-0,5 μ. Mult timp au fost considerate precursori ale fibrelor de collagen, dar actualmente este acceptat faptul că ele sunt entități distincte. Intervin în procesele reparatorii. Pe lângă fibroblast, și unele celule ca: miocitele pereților vasculari, adipocitele, celulele din teaca nervilor periferici, pot sintetiza astfel de fibre, iar în respectivele zone ele realizează structuri de susținere și septuri.

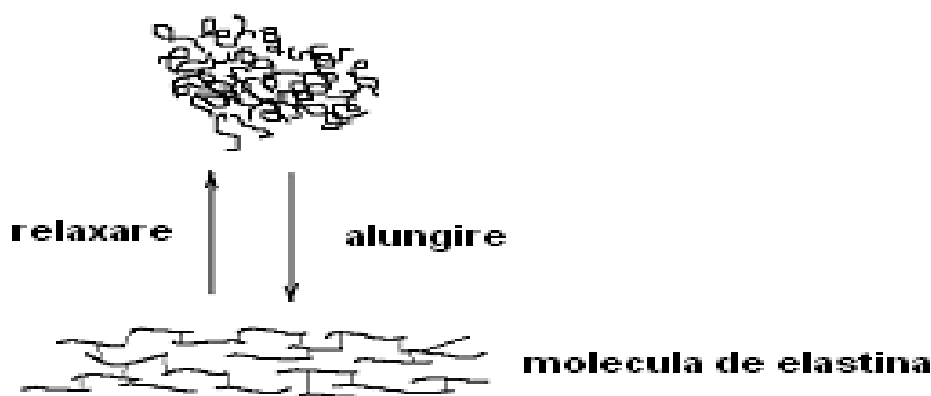


Fig. 10 Relaxarea și alungirea fibrelor elastice

**Fibrele de collagen** reprezintă 90% din totalitatea fibrelor din derm, fiind responsabile de rezistența și fermitatea pielii, iar degradarea calitativă sau cantitativă a acestora este mecanism important în cadrul îmbatrânirii cronologice și a fotoîmbatrânirii.

La baza fibrelor de collagen stă molecula de collagen, un polimer cu o periodicitate de 64nm.

Colagenul reprezintă o familie de proteine înrudite care compun 30% din totalul proteinelor organismului. Conferă suport, înveliș și rezistență mecanică, motiv pentru care colagenul este ubiquitar (se găsește în: tendoane, ligamente, corne, dentină, capsulă articulară, discuri intervertebrale, pereți vasculari, valve cardiace, derm). În întreg organismul se cunosc peste 20 tipuri de collagen, tipuri notate I, II, III, IV, V, VI, VII etc.

Fiecare moleculă de collagen este formată din trei lanțuri polipeptidice, numite lanțuri  $\alpha$ , răsucite în tripul helix. Această structură spațială este stabilizată prin punți de hidrogen și legături - S - S -. Două dintre lanțuri sunt asemănătoare (dar nu identice), notate  $\alpha_1$ , cel de al treilea lanț este diferit în privința secvenței de AA, și este notat  $\alpha_2$ . Compoziția în AA a colagenului este foarte caracteristică; este bogat în glicină (33%), prolină (12%), hidroxiprolină (10%), dar este uimitor faptul că, în mod sistematic, tot a treia poziție este ocupată de glicină, cel mai mic AA.

Clasic, colagenul este clasificat în două categorii:

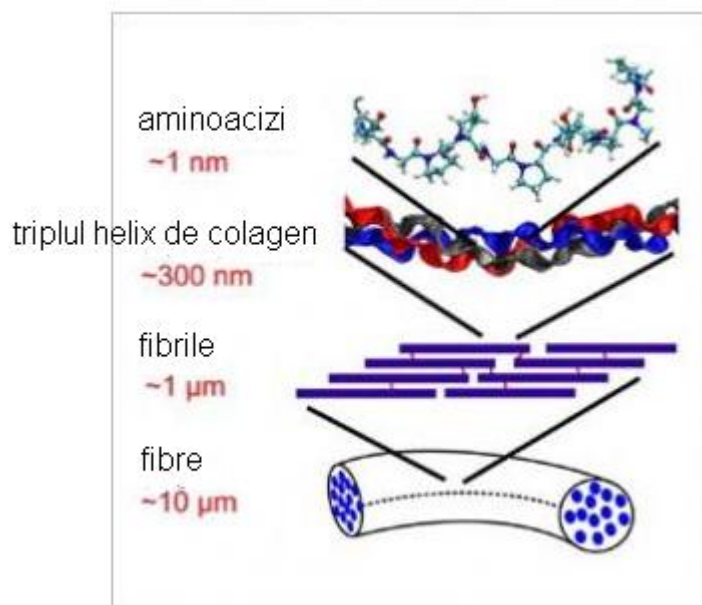
- **colagen fibrilar**, macromolecule cu o periodicitate de 64nm, reprezentat de majoritatea tipurilor de collagen. Din această grupă, tipurile I și III sunt cele mai abundente în derm.
- **colagenul nefibrilar**, cu dispoziție în rețea sau „în grilaj”. În această categorie este colagenul de tip IV și VII, constituenți importanți ai joncțiunii dermo-epidermice, care formează fibrele de ancoraj asociate joncțiunii dermo-epidermice.

Tabelul 1 prezintă cele mai importante tipuri de collagen din derm și rolul lor.

Tabelul 1. Tipuri de collagen

| Tip de collagen                                                      | Localizare                                                                                        | Funcție în piele                         | % din collagenul dermului | Defecte asociate *                                          |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>I</b> (collagen de tip adult)<br>Cel mai abundent tip de collagen | Derm, os, tendon, cartilaje, pereți arteriali                                                     | Conferă rezistență                       | 80%                       | Îmbătrânirea pielii (scăderea sa cantitativă și calitativă) |
| <b>II.</b>                                                           | Cartilaje hialine, corpul vitros al globului ocular                                               | -                                        | -                         | -                                                           |
| <b>III</b> (collagen de tip fetal)                                   | Derm<br>E prezent în țesutul de granulație (de reparație tisulară), produs de fibroblaștii tineri | Conferă elasticitate                     | 15%                       | Îmbătrânirea pielii (scăderea sa cantitativă și calitativă) |
| <b>IV</b>                                                            | Joncțiunea dermo-epidermică și în capilare                                                        | Formează o rețea                         | Sub 1 %                   | -                                                           |
| <b>V</b>                                                             | Difuz, în derm                                                                                    | Rol necunoscut                           | 4 %                       |                                                             |
| <b>VII</b>                                                           | Fibrele de ancoraj                                                                                | Stabilizează joncțiunea dermo-epidermică | Sub 1 %                   | Epidermoliza buloasă                                        |
| <b>XI</b>                                                            | cartilaje                                                                                         | -                                        | -                         | -                                                           |
| <b>XVII</b>                                                          | Hemidesmozomi                                                                                     | Conferă stabilitate, structuri liant     |                           |                                                             |
| <b>XXIX</b>                                                          | Collagen epidermic                                                                                |                                          |                           | Implicat în producerea de dermatite atopice                 |

\* Depozitarea excesivă a collagenului în derm este o caracteristică a sclerodermiei, boala autoimună a țesutului conjunctiv.



*Fig 11 Structura collagenului fibrilar*

Sinteza de collagen este un proces laborios, care cuprinde o etapă de sinteză intracelulară și una de asamblare extracelulară. Etapa intracelulară cuprinde următoarele secvențe:

- transcrierea și traducerea postribozomală,
- hidroxilarea prolinei și lizinei, ulterior glicozilarea hidroxilizinei,
- asamblarea acestora cu formarea punților de sulf,
- formarea triplului helix (molecula de procollagen),
- eliberarea acesteia în spațiul extracelular.

Etapa extracelulară decurge în următoarele secvențe:

- formarea moleculei de collagen (prin conversia procollagenului),
- polimerizarea moleculelor de collagen,
- montarea acestora în microfibrile de collagen,
- asamblarea microfibrilelor pentru a forma fibrile.

Fibrilele se aranjează în fascicule de fibrile care se grupează la rândul lor în fascicule de fibrile de collagen, vizibile la microscopul optic.

Collagenul este o proteină cheie în dermato-cosmetologie. Degradarea cantitativă sau calitativă cu rigidizarea fibrelor de collagen are loc în cadrul procesului de îmbătrânire cronologică, dar și în fotoîmbătrânire. Distrugerea rețelei de fibre ca și rigidizarea prin glicozilare (depunerea de metaboliți glucidici pe macromolecula de collagen) sunt doar două etape fundamentale în aceste procese. Totodată, odată cu

înaintarea în vârstă, scade capacitatea de sinteză relativ la distrugere (bilanț negativ al sintezei), ceea ce contribuie în plus la îmbătrânirea organului cutanat.

Din aceste motive, multă vreme s-a considerat că elastina, dar mai cu seamă collagenul sunt ingredienți cosmetici valoroși. Totuși, practica a demonstrat că utilizarea în scop cosmetic a collagenului trebuie părăsită, cel puțin din două motive:

- collagenul este un ingredient de origine animală, ce poate fi imunogen,
- macromolecula de collagen, ca și cea de elastină are o penetranță redusă în piele, datorită mărimii moleculei.

Din aceste motive, collagenul a rămas acum doar ingredient pentru medicina estetică, pentru utilizare injectabilă, în scopul reducerii ridurilor de expresie. Pentru domeniul dermo-cosmetic, este preferabil aportul de collagen, prin alte două mijloace:

- utilizarea pe viitor a unor înlocuitori ai collagenului, de origine vegetală (ex. extensina – substanță numită și *collagen vegetal*)
- utilizarea unor stimulatori ai sintezei endogene de collagen, în piele (ex. Cyanobacterii, beta-glucan, genisteina, acid retionic și retinol, diverse extracte vegetale, etc).

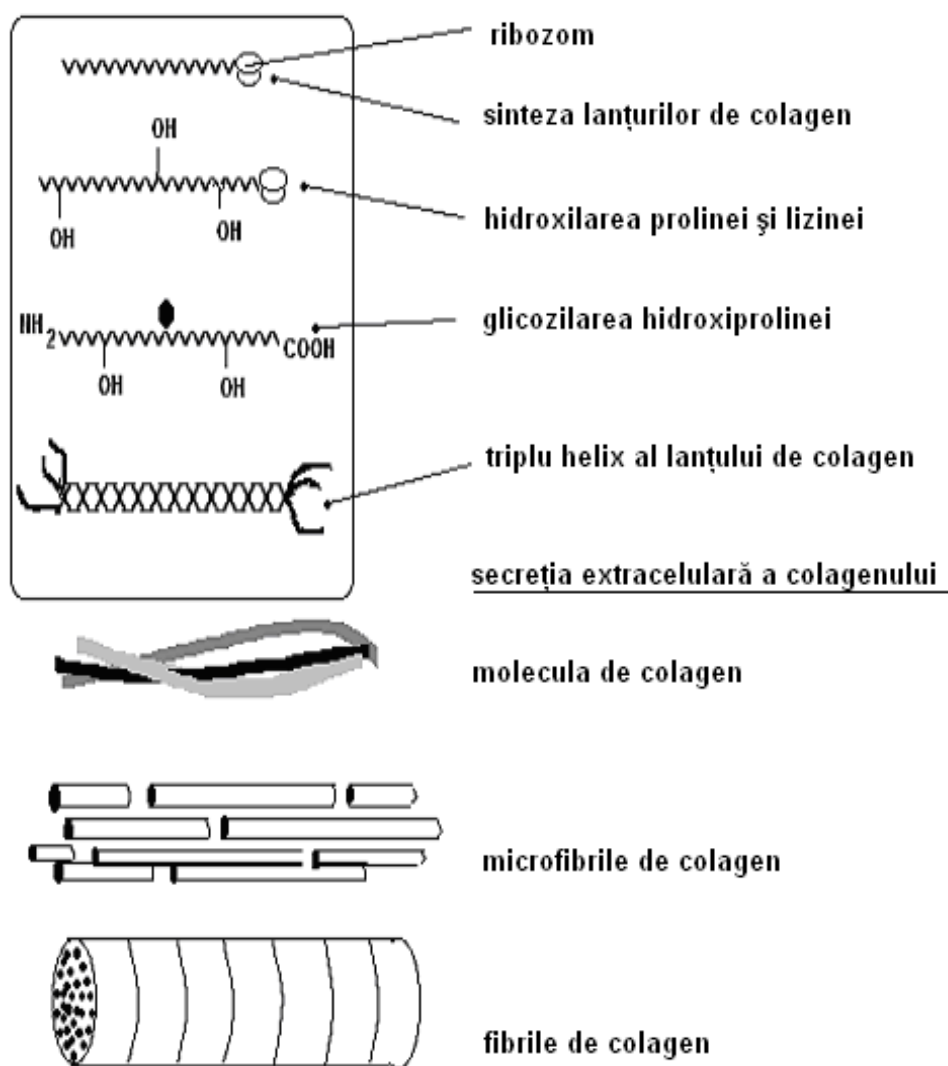


Fig .12 Sinteza etapizată a collagenului

## 2.2. Substanța fundamentală a dermului

Substanța fundamentală a dermului este o componentă amorfă, clară, transparentă, vâscoasă și intens hidratată. Componentele de bază ale substanței fundamentale sunt glicozaminoglicanii, molecule asamblate la un miez proteic, formând proteoglicanii. Principalii glicozaminoglicani (GAG) din derm sunt: acidul hialuronic, condroitin sulfatul, dermatan sulfatul și keratan sulfatul. Dintre acestea, cel mai important din punct de vedere dermo-cosmetic ca și cel mai abundent este acidul hialuronic.

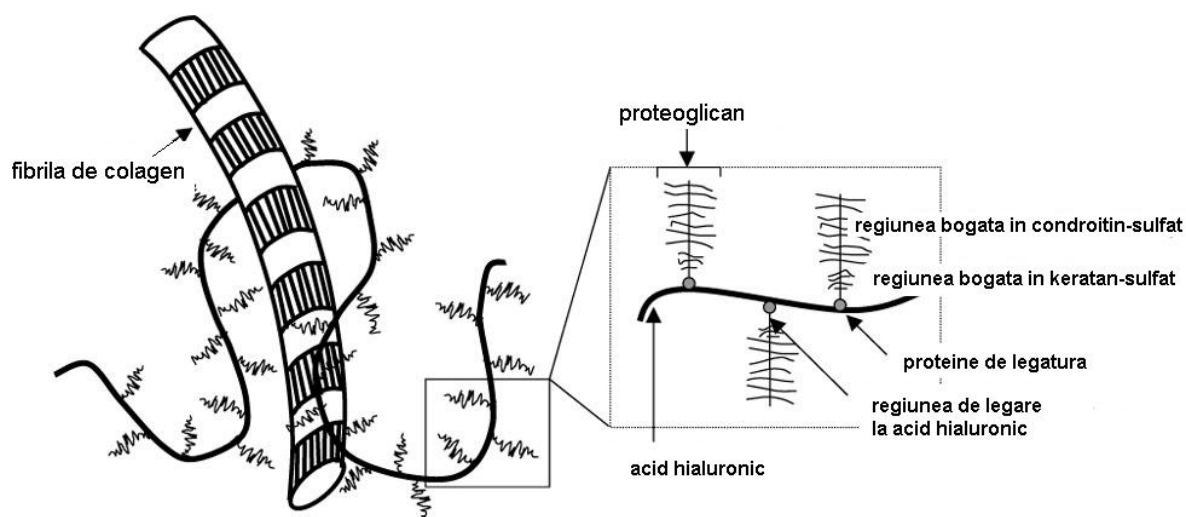


Fig.13. Proteoglicanii dermului, rezultați din asamblarea GAG pe un miez proteic

**Acidul hialuronic** este un lanț polizaharidic lung și rigid, care nu formează proteoglicani. Este un polimer nesulfatat cu masă moleculară foarte mare ( $10^5 - 10^7$  Da), existent în numeroase țesuturi animale de tip conjunctiv, dar este elaborat și de unele bacterii. Are o organizare tridimensională, mono- sau bicatenară, sub formă helicoidală. Structura macromoleculară, caracterul polielectronic și volumul mare de apă pe care îl poate incorpora determină proprietăți intens hidratante pentru derm, ca și proprietăți antișoc și de barieră contra penetrării substanțelor străine și a bacteriilor patogene.

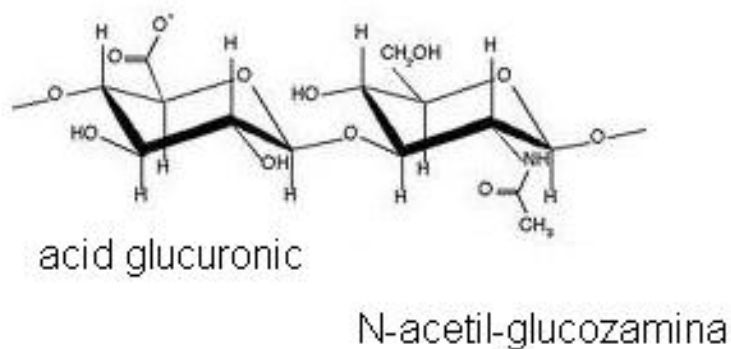


Fig. 14 Dizaharidele care se repetă în cadrul structurii acidului hialuronic

**Dermatan sulfatul** este un alt constituent important al GAG din derm. Procentual, el are aproape aceeași răspândire ca și acidul hialuronic, dar rolul său este mai puțin cunoscut. După unii autori, el participă direct la formarea și orientarea fibrelor de collagen.

Ca ingredient cosmetic, acidul hialuronic a devenit unul dintre cei mai valoroși, fiind agent antiîmbătrânire, hidratant de profunzime (în derm) și agent antirid. În acest sens, inițial a fost utilizat în dermato-cosmetologie acidul hialuronic de origine animală (extras din creasta de cocoș), dar actualmente se preferă obținerea acidului hialuronic prin bioinginerie, pe culturi de streptococi de grup A și C. Streptococii produc, pornind de la glucoză, structuri pentru învelișul lor extern: acid teichoic, acid teichuronic și acid hialuronic.

Ca agent hidratant cosmetic, este preferabilă forma de *hialuronat de sodiu*. Aceasta este o formă mai stabilă la acțiunea distructivă a radicalilor liberi, a radiațiilor UV și a agenților oxidanți. Hialuronatul de sodiu se prezintă ca o pulbere albă, fără miros, care formează soluții vâscoase cu apă. O soluție apoasă de 2% a acidului hialuronic pur reține 98% apă, formând un gel.

Molecula foarte mare a acidului hialuronic face ca penetrarea acestuia să fie controversată (unii autori susțin că molecula rămâne în epiderm), motiv pentru care, pentru medicina estetică au fost concepute injecții cu acid hialuronic, pentru eliminarea ridurilor.

Hialuroneatul de sodiu este o substanță total non-toxică, bine tolerată de organism, pentru care nu au fost observate reacții alergice. La folosirea sa topică pe piele, apa este un bun promotor de absorbție (se recomandă aplicarea pe pielea umidifiată).

Alături de glicoproteinele structurale (formate din GAG descriși) există în derm și glicoproteine funcționale, dintre care cea mai importantă este **fibronectina**. Aceasta este o glicoproteină cu masă moleculară mare (aproximativ 450kD), prezentă în formă solubilă în plasmă și în spații intercelulare și sub formă insolubilă pe suprafețe celulare. Este implicată în răspunsul imun antimicrobian și antitumoral. Are capacitatea de a lega glicoproteinele bacteriene și virale, favorizând aderența microbilor la macrofage, stimulând prin aceasta fagocitarea agenților patogeni. În plus, fibronectina pare să stimuleze atașarea celulară pe substraturi colagenice, să joace rol în diferențierea celulară și chiar în organogeneză. Fibronectina prezintă situsuri distincte de legare pentru fiecare substrat pe care îl poate lega (heparină, fibrină, actină, stafilococ aureu, collagen, celule țintă).

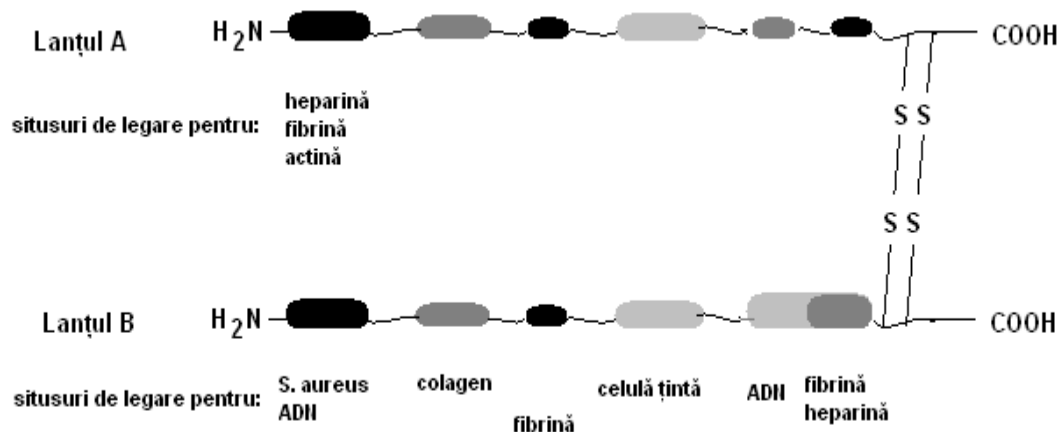


Fig.15 Structura schematizată a fibronectinei (siturile sale de legare)

Substanța fundamentală a dermului mai conține substanțe provenite din torentul circulator, aduse la acest nivel prin intermediul capilarelor periferice, ioni, AA, glucide, compuși metabolici celulari.

### 2.3. Patologia de sinteză a collagenului și a fibrelor elastice

Biosinteza collagenului poate fi alterată în următoarele situații:

- **Hipercorticismul** reprezintă o cauză majoră de alterare a sintezei de collagen, deoarece glucocorticoizii, fiind hormoni catabolici, inhibă prima etapă a sintezei de collagen: transcripția și trasnlația. Astfel se explică apariția atrofiei cutanate, și, dacă se asociază și scăderea sintezei de elastină, acest sindrom hormonal va asocia și vergeturile cutanate.
- **Hipertiroidismul** se însoțește de un bilanț negativ al sintezei de collagen; ritmul sintezei scade, în timp ce ritmul degradării crește. La acești pacienți se remarcă fenomenul de îmbătrânire tegumentară accelerată.
- **Excesul de hormon somatotrop hipofizar (acromegalia)** se însoțește de creșterea sintezei de collagen, dar degradarea sa poate fi și ea accelerată, prin prezența remodelărilor.

- **Diabetul zaharat** produce alterări ale sintezei de collagen, de cauză imprecisă.
- **Tratamentul cu vinblastin** și cu alte citostatice este în măsură să reducă sinteza de collagen, în etapa de asamblare a procolagenului. Acest fenomen mărește mult aria tulburărilor trofice și a carențelor pacienților cu procese canceroase.
- **Carența de vitamina C și procesul îmbătrânirii** sunt cauze „clasice” de scădere a sintezei de collagen, explicând pierderea tonusului organului cutanat, apariția ridurilor, a cuperozei ca și dificultatea de cicatrizare a leziunilor dermice.

Alterarea sintezei de elastină în asociere cu cea de collagen reprezintă cauza principală în instalarea unui defect estetic tegumentar relativ frecvent: **vergeturile**.

Numite și *striae distensae* sau *stretch marks* (în literatura de limba engleză), vergeturile sunt semne tegumentare, de aspect filiform, albe sau violacee, rezultate din întinderea rapidă a pielii. Astfel de întinderi au loc fie în pubertate (perioadă de creștere rapidă), fie în sarcină, fie atunci când se acumulează brusc în greutate. Defectul estetic reprezintă de fapt o insuficiență a sintezei de elastină și de collagen (defect al fibrelor elastice), ori doar o insuficiență a acestora față de rapida modificare de volum a pielii. Din această cauză vergeturile sunt prezente și în alte situații clinice: în hipercorticism (ex. sindromul Cushing), când, din cauza intensificării distrugerilor proteice (relativ la slaba sinteză a acestora), rețeaua de elastină din derm suferă. Trebuie subliniat că stările de hipercorticism nu se reduc doar la boala Cushing, ci există și unele situații de hipercorticism medicamentos (corticoterapie), precum și cauze de hipercorticism reactiv (funcțional, relativ) la persoanele care abandonează brusc practicarea unui sport de performanță.

Multă vreme s-a considerat că vergeturile odată instalate, nu mai răspund la tratament, mai cu seamă atunci când vechimea leziunilor este mare, iar culoarea acestora a devenit violacee. Actualmente există mijloace terapeutice dermo-cosmetice eficiente, dar sunt necesare numeroase sedințe de tratament. Există creme antivergeturi, ale căror substanțe active sunt reprezentate de stimulatori ai sintezei de elastină și collagen (ex. extractul de alge Cianofite, tretinoinul, substanțe ce accelerează activitatea fibroblastului, celulă implicată în sinteza de elastină în derm). Microdermabraziunea și peelingul mediu și profund sunt, de asemenea, variante terapeutice de perspectivă pentru vergeturi.

## 2.4. Celularitatea dermului

Populația celulară din derm conține celule autohtone, proprii țesutului dermic (rezidenți celulari) și celule alogene provenite din sânge, aparținând țesutului hematopoetic. Capul de serie (precursorul) al celulelor autohtone este celula mezenchimală. Aceasta este rar vizibilă microscopic, este mică, stelată, cu nucleu alungit.

Celulele proprii ale dermului sunt: fibroblastele, fibrocitele, miofibroblastele, iar dintre celulele aduse de torentul circulator cele mai importante sunt mastocitele și limfocitele. Celulele proprii dermului sunt responsabile de sinteza de collagen, elastină, glicozaminoglicani, ca și de unii factori de creștere și refacere dermo-epidermică, factori controlați la rândul lor de hormoni anabolici: insulina și substanțe insulin-like.

Celelalte celule, mastocitele și limfocitele, asigură apărarea imună. Trebuie precizat că și fibroblastul prezintă competențe imune, el având capacitatea de a sintetiza interferon  $\beta$ , ca și unele interleukine.

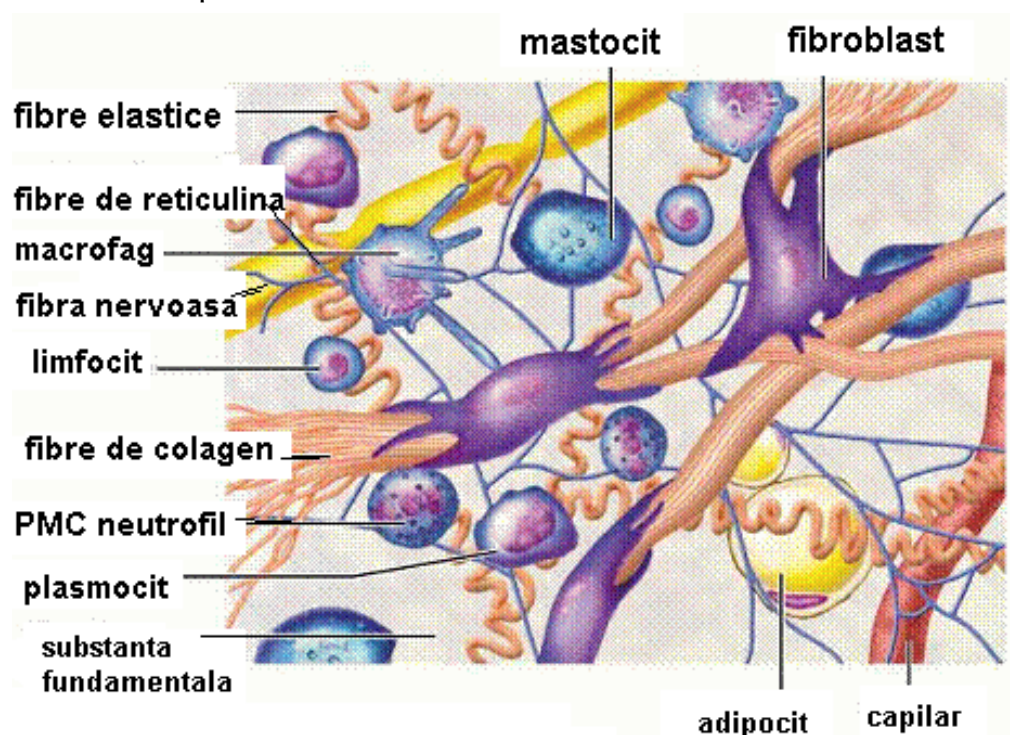


Fig. 16. Populația celulară din derm, plonjată în rețeaua de fibre

**Fibroblastul** este o celulă mare, stelată, cu prelungiri fine, cu dimensiuni cuprinse între 10-20 $\mu$ , având caracter de celulă tânără, în plină activitate metabolică și de sinteză. Organite celulare sunt vizibile în ME, existând numeroși ribozomi ce atestă activitatea de sinteză a collagenului, de asemeni, reticol endoplasmic rugos și un aparat Golgi dezvoltat.

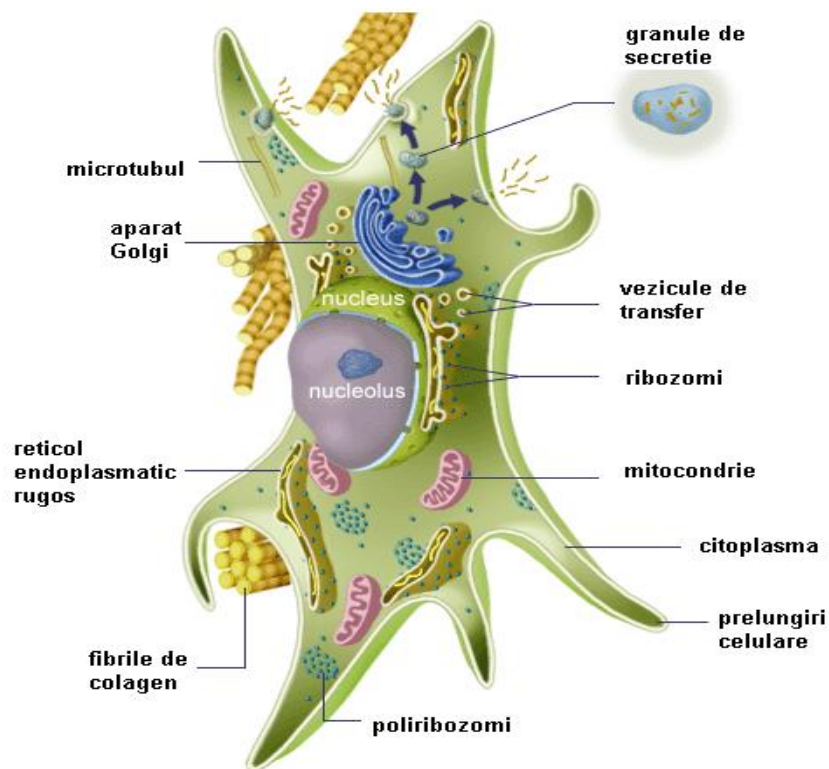


Fig.17 Fibroblastul

**Miofibroblastul** este o celulă fusiformă, alungită, vizibilă doar în colorații histologice speciale. Microscopia electronică a evidențiat în interiorul acestei celule filamente de actină, exact ca cele din fibra musculară. Celula are rol în reparația tisulară, în procesele de vindecare a rănilor, grație capacității sale de a se deplasa în focarul de leziune, unde sintetizează collagen cu rol reparator.

**Fibroцитul** este varianta adultă a fibroblastului, mai mică decât acesta, având o formă alungită, fusiformă. Pe preparatele histologice are caracter celular de celulă matură: citoplasmă acidofilă, nucleu mic și dens. În anumite condiții, fibroцитul își poate relua aspectul și funcțiile fibroblastului.

**Mastocitul** provine din celula stem multipotentă a măduvei hematopoetice. Are diametrul de 5 - 30 $\mu$ , un nucleu mic, sferic. Ceea ce predomină în citoplasmă sunt granulațiile bogate în mediatori chimici ai reacției anafilactice: SRS-A, factorul

chemotactic pentru eozinofile, histamină, heparină, serotonină, prostaglandine, IL-4 și IL-8. Prezintă pe membrană receptori pentru IgE, imunoglobuline cu rol esențial în reacția anafilactică.

De regulă mastocitele se găsesc în număr mic și izolate între ele, mai frecvente în zonele perivascularare ale dermului. Cea mai frecventă manifestare a creșterii densității și activității acestora, formând infiltrate celulare cu mastocite, este reprezentată de urticarie (papula sau placardul urticarian). Degranularea mastocitară cu eliberarea de histamină explică pruritul intens ce caracterizează clinica urticariei.

## **2.5. Vascularizația dermului**

Vascularizația dermului este asigurată de o rețea vasculară tridimensională, compusă din două plexuri: unul situat în dermul profund și unul superficial, sub papilele dermice. Aceasta din urmă trimite capilare la nivelul fiecărei papile dermice.

# **3. Hipodermul : organizare histologică și implicații în dermato-cosmetologie**

## **3.1. Structura hipodermului; arhitectura sa la ambele sexe**

Hipodermul este cel mai profund strat al pielii; el se continuă fără vreo linie de demarcație cu țesutul adipos subcutanat, considerat de unii autori ca fiind parte integrantă a acestuia. Reprezintă 15-20% din greutatea corporală la bărbați și 20-25% la femei. Este constituit din paniculi adipoși populați cu adipocite (celule depozitare de grăsimi), separați prin septuri conjunctivo-vasculare, septuri conținând fibrocite și mastocite.

Există două tipuri de țesut adipos (gras): țesut adipos comun, prezent la adult, și țesutul adipos brun, existent la copii, la animalele care hibernează și la adult pe arii restrânse: gât, axilă, grăsime perirenală. Țesut gras brun se caracterizează prin

abundența intracelulară de mitocondrii și citocromi, dar și de o bogată vascularizație, componente ce conferă un aspect întunecat preparatelor histologice. El constituie o sursă importantă și imediată de căldură.

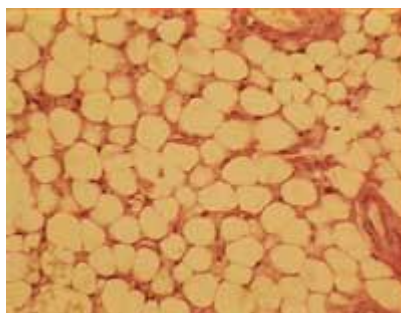


Fig. 18. Țesutul adipos comun

Principalul substrat energetic furnizat de țesutul adipos este reprezentat de trigliceridele „de depozit”. Ele provin din circuitul exogen al lipidelor, și sunt aduse la acest țesut sub formă de chilomicroni. În cantități mici, în hipoderm sunt depozitate și alte lipide: fosfolipide și steroli. Colesterolul din hipoderm are origine exogenă (din alimentație), provenind din chilomicroni.

Această fracție de lipide exogene conține și cantități importante de provitamină D care, ajunsă în hipoderm va fi convertită în vitamina D, sub acțiunea radiațiilor UV. Însă, odată cu înaintarea în vârstă, organul cutanat va avea capacități tot mai reduse de a converti provitamina D în vitamină D. Cu toate acestea, actualmente devine tot mai evidentă contraindicația expunerii excesive la soare (la UV), întrucât există riscul foto-îmbătrânirii și al deviațiilor maligne induse de UV. Din aceste motive, este importantă suplimentarea cu vitamină D și calciu, la femei, în special la menopauză.

Tot în lipidele de depozit se află stocat și  $\beta$ -carotenul (retinoizii naturali în general).

Mantaua lipidică intervine în mecanismul general de termoreglare, nu doar pentru că produce termogeneză grație oxidației lipidice, dar și pentru că este un strat termoizolator. Totuși, paradoxal, atunci când lipidele de depozit sunt în exces, și se instalează distrofia dermo-hipodermică (impropriu numită *celulită*), asistăm la un deficit de vascularizație capilară relativ la surplusul de țesut, iar din acest motiv vor exista regiuni cutanate „reci” (iregularități de temperatură ale suprafeței cutanate).

Principală celulă a acestui strat al pielii este *adipocitul*. Numărul total de adipocite care va exista în viața adultă este determinat, prin hiperplazie (multiplicare) în primii doi ani de viață, în funcție de alimentația de până la această

vârstă și sub acțiunea hormonului de creștere (GH). Din această cauză, excesul alimentar din prima parte a copilăriei poate pune bazele unei viitoare obezități. După vârsta de doi ani, adipocitele se dezvoltă prin hipertrofie (mărirea volumului), și nu prin hiperplazie. Totuși, sporadic, dacă există stimulare în acest sens, se pot forma noi adipocite din fibroblastele subcutanate și din celulele sistemului reticulo-histiocitar perivisceral. Existența acestei surse suplimentare de adipocite este în măsură să explice recidiva excesului ponderal după intervenția chirurgicală de lipoaspirație.

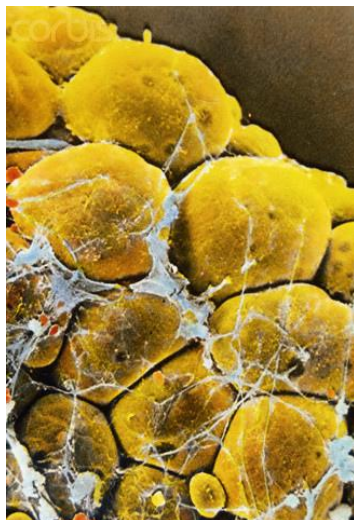


Fig.19. Adipocite în microscopia electronică

Adipocitele sunt celule mari, cu diametrul între 50-150 $\mu$ , cu aspect poliedric pe secțiune. Dacă este complet încărcat cu lipide, adipocitul are întreaga citoplasmă ocupată de o imensă vacuolă de grăsime, care împinge nucleul la periferia celulei, dând aspectul de „inel cu pecete”. Nucleul este nucleolat, iar organele celulare, deși bine reprezentate, sunt vizibile doar în microscopia electronică, în porțiunea liberă de lipide, vecină cu nucleul. Celulele sunt înconjurate de o bogată rețea de fibre de reticulină, capilare sanguine și fibre nervoase.

În regiunea dermo-hipodermică se găsesc glande sebacee și sudoripare, foliculi piloși în diverse stadii de evoluție.

#### **Arhitectura hipodermului la cele două sexe.**

La femei, hipodermul și în general țesutul adipos subcutanat este dispus în loje verticale, de 0,5-1,5 cm, separate unele de altele prin septe conjunctive. Aceste septe se termină în porțiunea superioară (spre granița cu dermul) printr-o cupolă. Pe măsura acumulărilor lipidice excesive, cupola herniază în derm din ce în ce mai

mult. În același timp, odată cu înaintarea în vârstă, dermul se subțiază (prin pierderea treptată a conținutului în acid hialuronic). Astfel, se formează adevărate papile hipodermice (prelugini digitiforme). Acest mecanism este principala cauză favorizantă a apariției distrofiei dermo-hipodermice (celulita), fenomen dezvoltat cu precădere la femei. La această cauză favorizantă, se adaugă și alte mecanisme patogenice.

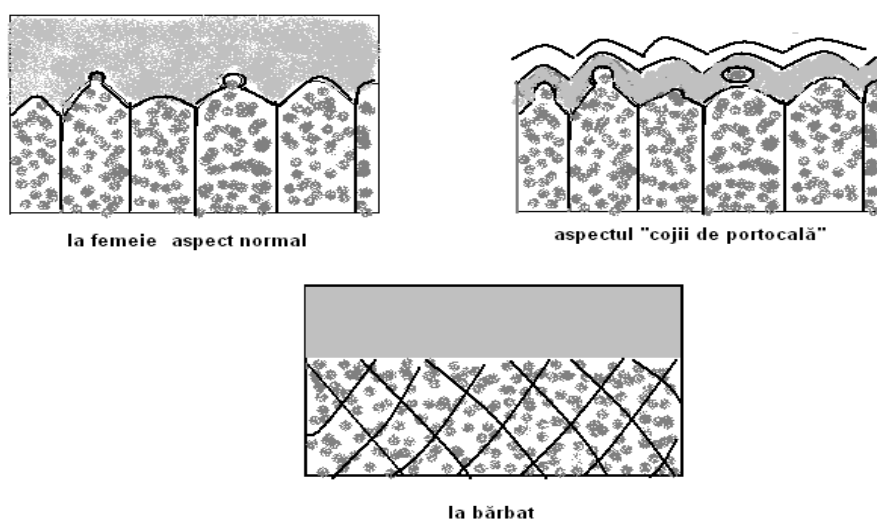


Fig.20 Arhitectura țesutului gras subcutanat, la cele două sexe

La bărbați, prin determinism genetic, septele conjunctive ale țesutului adipos sunt dispuse în rețea, astfel că procesul de herniere a hipodermului în derm este practic imposibil. Această diferență de arhitectură a țesutui gras, pe sexe, ține de caracterele sexuale secundare, care se instalează în copilărie și în pubertate, sub influența hormonilor sexuali masculini, respectiv feminini, și datorită existenței de receptori pentru aceștia în țesutul adipos. De altfel, chiar dispoziția globală a țesutului adipos este diferită la ambele sexe: la bărbați pe umeri, iar la femei pe fese și coapse.

### 3.2. Distrofia dermo-hipodermică (celulita)

#### 3.2.1. Definiție, aspecte clinice, patogenie

Distrofia dermo-hipodermică, impropriu numită *celulită*, reprezintă un defect estetic al tuturor straturilor pielii, de aspect general de „piele în coajă de portocală”. Defectul este localizat cu predilecție în regiunile bogate în țesut adipos, dar și în retenție hidrică, adică: coapse, fese, regiune abdominală și mai rar brațe și gambe. Defectul estetic se dezvoltă cu precădere la sexul feminin, care este atins în procent de peste 80%, îndeosebi după decada a treia de vârstă. Modificările histologice descrise pentru distrofia dermo-hipodermică sunt: edem interstițial, noduli grași hipodermici herniați în derm, maldistribuția capilarelor sanguine, fibrozarea fibrelor de colagen, dar este importantă evoluția stadială a acestor modificări.

Denumirile acceptate pentru acest defect sunt: *liposceroză*, *fibroscleroză edematoasă dermo-hipodermică*, *paniculopatie*, *distrofie dermo-hipodermică*, *dermopaniculită*.

Denumirea de „celulită” este improprie, pentru că celulita, în adevărata accepțiune este o inflamație microbiană a țesutului adipos, boală aflată în aceeași grupă de patologie cu fasciita necrozantă, osteomielita, sau cu erizipelul (boli produse de unii streptococi). De altfel, sufixul „ită” desemnează o inflamație. Cu toate acestea, termenul de celulită folosit pentru distrofia dermo-hipodermică a intrat în uzul curent al laboratoarelor de producție dermo-cosmetică, din rațiuni comerciale ce țin de vânzarea produselor unui public larg, nu neapărat avizat.

#### **Cauze determinante – cauze favorizante**

Indubitabil, cauza determinantă este specificul arhitecturii hipodermului la femei, fapt care explică absența acestui defect la sexul masculin.

Există însă și numeroase cauze favorizante, care exprimate mai mult sau mai puțin, determină forme clinice diferite pentru distrofia dermo-hipodermică: forme predominant edematoase, forme predominant grase sau forme fibroase.

Patogenia defectului estetic include :

- retenția hidrosalină, accentuată de sindromul premenstrual, care duce la instalarea unui edem neinflamator, mai cu seamă în regiunile declive (fese, coapse, pentru persoanele sedentare),
- alterări în rețeaua microvasculară, ceea ce va avea două consecințe:

- în sistemul de capilare venoase se instalează staza venoasă, care va accentua edemul neinflamator,
- în sistemul de capilare arteriale va rezulta o maldistribuție a capilarelor, care ajung să fie insuficiente relativ la surplusul de țesut adipos; acest fapt va duce la deficit de mobilizare a trigliceridelor din regiunile respective, deficit de perfuzare cu apariția de zone "reci",
- surplusul ponderal, excesul alimentar și sedentarismul sunt cauze evidente ale hipertrofierii țesutului gras subcutanat, care va genera astfel noi și noi noduli herniați în derm,
- instalarea treptată a unor semne ce compun îmbătrânirea:
  - rigidizarea fibrelor de collagen care „strangulează” nodulii grași,
  - pierderea în derm a glicozaminoglicanilor, ceea ce va duce la subțierea dermului.

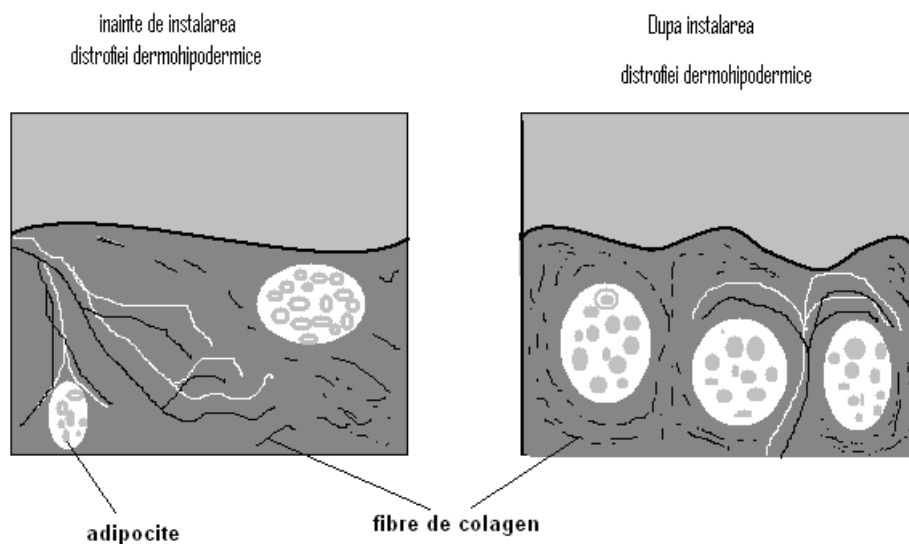


Fig. 21. Reprezentarea schematică a distrofiei dermohipodermice

### Clinica distrofiei dermo-hipodermice; diagnostic pozitiv

Diagnosticul de lipodistrofie sau de distrofie dermo-hipodermică se pune pe existența următoarelor semne:

- prezența pielii „în coajă de portocală” la examinarea vizuală, sau după strângerea între degete a pielii,

- la palpația în profunzime se remarcă diferențe de mobilitate ale țesutului gras, prin prezența de noduli grași și de fibroscleroză,
- iregularități ale temperaturii la suprafața cutanată, prin maldistribuția de capilare, insuficiente față de excesul de țesut adipos, observate mai evident prin termografie (fig. 22),
- uneori, palpația nodulilor grași devine dureroasă, prin compresia acestora pe terminațiuni nervoase.

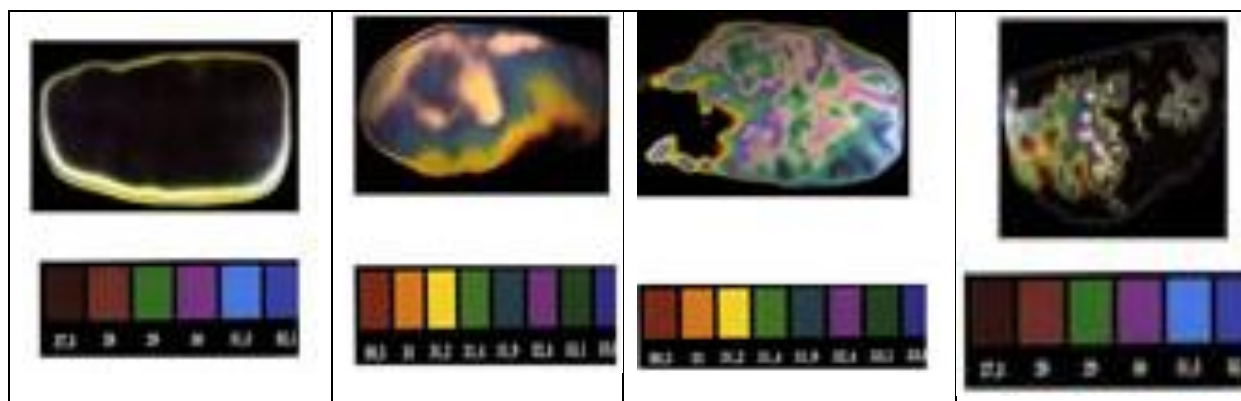


Fig 22. Termografia .Evidențierea zonelor hipertermice și hipotermice, rezultate din vascularizația normală (inițial), respectiv insuficientă (în stadiile avansate).

### Evoluție stadială

Există 4 stadii evolutive ale distrofiei dermo-hipodermice, care concordă cu secvența instalării mecanismelor patogenice.

**Stadiul I : celulită edematoasă.** Are loc creșterea permeabilității capilarelor arteriolare, cu instalarea edemului neinflamator, proces favorizat de retenția hidrică premenstuală. La aceasta se adaugă și staza venoasă, instalată când acumularea lipidică va fi importantă și capilarele venoase și limfatice vor fi comprimate.

**Stadiul II: celulită adipoasă.** Are loc acumularea de țesut adipos în exces, collagenul interstițial proliferază urmând să formeze micronoduli. Nodulii devin din ce în ce mai evidenți în derm, pe măsură ce are loc subțierea dermului, prin scăderea în derm a glicozaminoglicanilor.

**Stadiul III: celulită fibroasă cu micronoduli.** Collagenul care înconjoară micronodulii formați este din ce în ce mai rigid, datorită fenomenului de glicație: încărcarea collagenului cu resturi glucidice. Începând din acest stadiu, răspunsul la

tratament este tot mai dificil, pentru că țesutul este rigid, malperfuzat, cu o circulație insuficientă.

**Stadiul IV: celulită fibroasă cu macronoduli.** Prin acumulare de țesut adipos, micronodulii agregă în macronoduli, de ordinul 2 - 20mm. Coexistă procesele descrise anterior (rigidizarea colagenului, insuficiența capilarelor relativ la excesul de țesut adipos), dar se adaugă componenta dureroasă, prin aceea că filetele nervoase încep să fie comprimate de macronoduli.

### 3.2.2.      **Tratament cosmetologic**

Tratamentul distrofiei dermo-hipodermice urmărește următoarele obiective:

1. Reducerea edemului neinflamator, prin stimularea drenajului limfatic și venos
2. Reducerea depozitelor lipidice prin stimularea lipolizei și prin inhibiția lipogenezei
3. Blocarea rigidizării a fibrelor de colagen (efect antiglicație)
4. Refacerea dermului și epidermului alterat în mod secundar.

Un bun produs dermo-cosmetic anticelulitic trebuie să conțină componente care să se poată adresa, în mai mică sau mai mare măsură, celor patru obiective descrise. De altfel, produsul dermo-cosmetic anticelulitic, la modul ideal, ar trebui să fie specific fiecărei forme clinice de distrofie dermo-epidermică.

#### **-      Reducerea edemului neinflamator, prin stimularea drenajului limfatic și venos**

Preparatele care acționează în sensul reducerii edemului neinflamator, trebuie să conțină cel puțin una din extractele următoare:

- Extractul de *Ruscus aculeatus*, pentru componenta sa *ruscogenina*, care deține proprietăți vasoconstrictive (împiedică formarea în continuare a edemului) și are acțiune anti-inflamatoare,
- Extractul de *Trigonella foenum-graecum* (Fam. *Fabaceae*) pentru conținutul său în diosgenina, având proprietăți similare,

- *Hedera helix* (iedera), ca agent stimulator al circulației limfatice, esențial pentru drenajul edemului neinflamator,
- *Aesculus hippocastanum* și în măsură mai redusă *Hamamelis virginiana*, pentru efectul de stimulare a circulației venoase capilare de întoarcere (efect de reducere a edemelor),
- *Fucus vesiculosus* și alte specii de alge bogate în iod sunt componente eficiente ale produselor anticelulitice, aproape nelipsite în formulările recent apărute. Totuși, nu este dovedit încă dacă efectul lor benefic clinic se datorează în primul rând reducerii edemului sau acestea ar avea o altă acțiune (lipoliza), proces ce implică activarea hormonilor tiroidieni, hormoni prin excelență catabolici.

Între produsele dermo-cosmetice farmaceutice, trebuie remarcat concentratul anticelulitic al laboratoarelor Pierre Fabre, din linia Elancyl® , care conține combinația *Ruscus aculeatus* – *Hedera helix*, în scopul reducerii edemului și concomitent în scopul de a bloca formarea în continuare a acestuia.

Efectul substanței active este potențată de masajul de profunzime, care ajută pe de o parte la penetrarea acestor ingrediente, pe de altă parte el însuși drenează o parte din apa interstițială (edem). Pe lângă folosirea acestor componente active, pentru limitarea formării în continuare de edem, pacienta trebuie consiliată să urmeze un regim alimentar hiposodat și chiar să folosească diuretice ușoare, pe perioada sindromului premenstrual.

#### **- Reducerea depozitelor lipidice prin stimularea lipolizei și prin inhibiția lipogenezei**

Substanțele care limitează lipogeneza sunt în primul rând substanțe care inhibă penetrarea glucozei în celulă. Acest proces se realizează prin intermediul unor transportori intracelulari de tipul GLU1 și GLU4. Sărurile de rutină sunt antagoniști ai acestui proces (Glucoblock® produs de Vichy). O altă strategie ce limitează lipogeneza ar fi blocarea transformării unor preadipocite în adipocite. Acest deziderat ar fi aplicabil grație extractelor vegetale conținând unele triterpene (*Garcinia cambodgia*).

Existența unui bun lipolitic în produsele anticelulitice este de fapt cheia tratamentului în acest defect estetic. Găsirea unei substanțe cu reale beneficii lipolitice și care să aibe o penetranță cutanată, a fost întotdeauna direcția de cercetare cea mai importantă a laboratoarelor de producție. Lipoliticul utilizat clasic este

cafeina sau sărurile cafeinei, ingredient acceptat și astăzi de cei mai importanți producători. Concentratele anticelulitice Elancyl® (Pierre Fabre) își bazează efectul lipolitic pe cafeină. Aceasta acționează prin două moduri:

- direct, prin creșterea AMP-c,
- indirect, prin eliberarea ulterioară de adrenalină și noradrenalină, ambii fiind hormoni catabolici.

Cu acțiune similară cafeinei este teofilina, dar efectul său este mai slab. Cei doi alcaloizi se găsesc într-un număr mare de surse vegetale (cafea, kola, ceai negru, guarana).

Cu tot succesul terapeutic pe care l-au cunoscut preparatele cu cafeină, se consideră că beneficiul cafeinei este depășit de un alt lipolitic: carnitina. Carnitina este un aminoacid neesențial, care joacă rol de sistem transportor. Ea leagă acizii grași liberi din citoplasmă, pentru a-i traversa cele două membrane ale mitocondriei, în scopul de a fi ulterior oxidați. Deși nu este o enzimă, ci un sistem transportor, carnitina crește cantitatea de AGL oxidați. Prin acest proces, este furnizată energie biologică pornind de la un substrat lipidic și nu pornind de la glucoză. Avantajul este acela că are loc concomitent pierderea masei adipoase, prin utilizarea preferențială a lipidelor.

Carnitina se găsește ca atare pe piața farmaceutică și ca produs de nutriție (fiole cu carnitină buvabilă), destinată sportivilor. Fiind un aminoacid neesențial, carnitina nu este interzisă de etica sportivă; de altfel alimentația bogată în proteine animale aduce în organism importante cantități de carnitină. Din acest motiv, carnitina buvabilă este un bun adjuvant al tratamentului anticelulitic local, pe lângă practicarea culturii fizice. Ea stimulează formarea de masă musculară în detrimentul masei adipoase (lipidice).

Gelul anticelulitic al laboratoarelor Avon, ca și produsul anticelulitic al laboratoarelor Nivea își bazează efectul lipolitic pe prezența L-carnitinei (izomerul levo este cel activ).

Recent, identificarea celor două tipuri de receptori adrenergici :

- receptorii alfa, care prin stimulare diminuează lipoliza,
- receptorii beta, care prin stimulare cresc lipoliza,

a deschis o nouă pistă cercetării produșilor cosmetici liporeducători (figura ).



**- Refacerea dermului și epidermului alterat în mod secundar.**

Un tratament eficient anticelulitic trebuie să aibă în vedere și faptul că dermul și epidermul sunt alterate în mod secundar în distrofia dermo-hipodermică. De fapt, existența unui derm subțiat și lipsit de GAG a permis exprimarea clinică a celulitei. În acest sens, produsele anticelulitice ar trebui să mai conțină stimulatori ai sintezei de collagen, glicozaminoglicani, antioxidanți, fitoestrogeni.

Eficiența unui anume produs anticelulitic va fi evaluată pe criterii clinice, de aspect în dinamică (sub tratament) al defectului estetic, dar există unele metode instrumentare, de evaluare obligatorie la introducerea pe piața farmaceutică și cosmetică a unui nou produs.

Cercetarea cauzelor și a posibilităților terapeutice în distrofia dermo-hipodermică face obiectul unui nou capitol de medicină estetică: endermologia. Tratamentul chirurgical al excesului de țesut gras subcutanat este reprezentat de operația de lipoaspirație. Rezolvarea chirurgicală este rapidă și comodă, dar are drept inconveniente prețul de cost ridicat, o perioadă relativ lungă de recuperare postoperatorie și posibilitatea recidivei, prin instalarea de noi depozite adipoase, în alte regiuni anatomice subcutanate. Tratamentul dermo-cosmetic rămâne cel mai accesibil și mai uzitat.

## Capitolul 2

### Glanda sebacee – aspecte histofiziologic cu implicații în dermato-cosmetologie

#### 1. Structura glandei sebacee

În profunzimea dermului, atașate la firul de păr, se află glandele sebacee. Din punct de vedere histologic acestea sunt glande secretante de tip *holocrin* (holos = tot, krinein = a secreta), ceea ce semnifică faptul că secreția lor se devarsă împreună cu celula secretantă. Fiecare folicul pilos are atașată o glandă sebacee asociată (împreună formează aparatul pilosebaceu), în schimb glande sebacee se pot găsi și izolate în zone lipsite de pilozitate. Secreția lor contunuu asigură filmul protector de sebum.

Cele mai mari glande sebacee se găsesc la nivelul nasului și a obrazilor. Densitatea lor maximă este pe facies (400-500 glande/cm<sup>2</sup>), mai precis pe frunte, nas și bărbie; densitatea descrește pe umeri, scalp și piept, urmând să fie de doar 50 glande/cm<sup>2</sup> pe abdomen și membre. Glandele sebacee sunt total absente pe palme și tălpi.

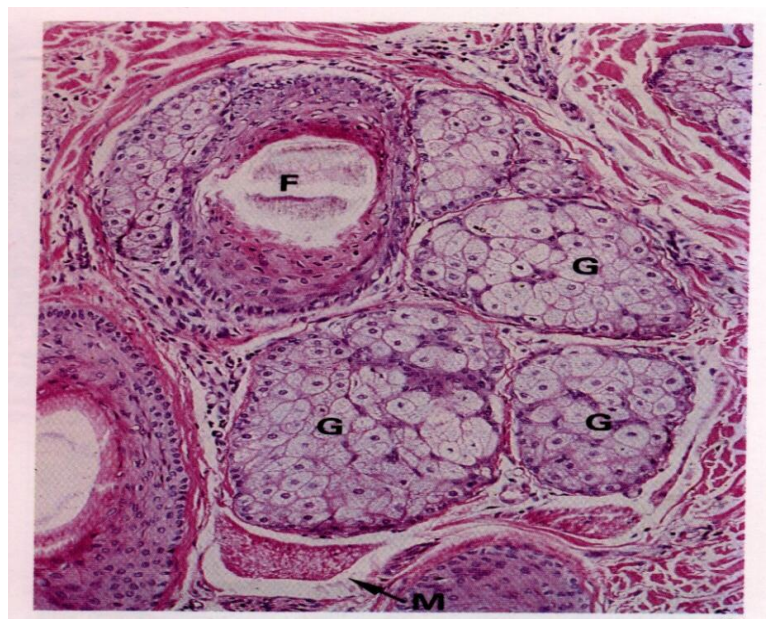


Fig.24 Preparat histologic în colorație HE : glande sebacee (G) atașate unui folicul pilos (F), secțiune transversală

Din punct de vedere morfologic, se disting trei tipuri de glande sebacee:

- Glande sebacee piloase, atașate firului de păr. Acestea se deschid la nivelul foliculului pilos. Secreția lor lubrefiază și protejează firul de păr. Aspectul clasic este acela de săculeți atașați la foliculul pilos,
- Glande sebacee atașate la un fir de păr rudimentar. Acestea practic se deschid la suprafața pielii, și sunt caracterstice pentru facies,
- Glande sebacee fără nici un raport cu foliculul pilos. Acestea sunt glande sebacee speciale, caracteristice pentru regiunile palpebrale, buze, mamelon, mucoasa bucală.

Structura glandelor sebacee este similară oricărui tip de țesut glandular (epiteliu secretant alveolar simplu), având lobuli secretori dispuși în ciorchine în jurul unui canal excretor, care drenează secreția sebacee spre exterior. Întocmai ca în țesutul epitelial de acoperire, și aici, celulele bazale, dispuse pe un singur rând, sunt cele mai active, responsabile de diviziunea celulară și de inițierea sintezei de sebum. Diviziunea celulară permanentă asigură noi generații de celule secretante (sebocite), necesare, deoarece la maturitate, ele se elimină în exterior, împreună cu produsul lor de secreție. Celulele bazale au caracter de celulă tânără și activă: nucleu nucleolat și citoplasmă bazofilă. Pe măsură ce celula se deplasează spre straturile superioare (spre suprafață), se încarcă tot mai mult cu secreția lor, ce are o compoziție lipidică, ceea ce conferă citoplasmei un aspect spumos. Produsul de secreție este condus în exterior prin canalul glandei și se devarsă prin mecanism holocrin.

Turnoverul sebocitelor este relativ rapid, comparativ cu al altor populații celulare: 14 zile. Acest turnover rapid reflectă viteza mare de activitate celulară și este una din argumentațiile posibile ale răspunsului prompt la tratamentul cu retinoizi, în acnee și în seboree, dar și rebaundul la fel de rapid în cazul sistării terapiei.

Sebumul este o secreție grasă, cu rol protector pentru piele și pentru firul de păr. Asigură un film protector care împiedică deshidratarea pielii, respectiv deshidratarea cu fragilizarea părului. Compoziția secreției sebacee este complexă : trigliceride (50%), acizi grași liberi (5%), fosfolipide, ceruri (20%), squalen (10%), esteri de colesterol (4%), colesterol neesterificat (1%).

Glandele sebacee sunt funcționale încă din perioada intrauterină, când secretă *vernix caseosa*, filmul protector de suprafață al nou-născutului.

Secreția sebacee este reglată prin mecanism endocrin, dar unii factori externi pot influența. Astfel, creșterea temperaturii atmosferice intensifică secreția sebacee și o fluidizează, modificare datorată transformării stării fizice a squalenului. Hipersecreția sebacee favorizează sindromul seboic și acneea, iar hiposecreția sebacee determină deshidratarea pielii și în timp, îmbătrânirea organului cutanat.

**Rolul secreției sebacee.** Rolul esențial al secreției sebacee este în constituirea filmului hidro-lipidic de suprafață. De asemenea secreția sebacee participă la:

- împiedicarea deshidratării stratului cornos, opunându-se pierderii insensibile de apă,
- echilibrarea ecosistemului bacterian cutanat (flora bacteriană),
- conferirea unui confort la atingerea epidermului.

În schimb, hiperseboeerea conferă feței și părului un aspect gras, strălucitor și inestetic.

## 2. Controlul secreției sebacee

Controlul secreției sebacee este aproape în totalitate endocrin, intrinsec, în timp ce factorii de mediu, extrinseci, reprezintă o componentă minoră. Principalul mecanism reglator al secreției sebacee este reprezentat de hormonii androgeni, sub forma lor activă de DHT (dihidrotestosteron), pentru care există în sebocit receptori de tip nucleari. De altfel, stimulul androgenic este principalul reglator și pentru foliculul pilos, cu care glanda sebacee se află în vecinătate. Această asemănare funcțională a dat numele de unitate pilo-sebacee pentru ansamblul format din folicul pilos și glandă sebacee.

Cum secreția androgenică este crescută brusc la pubertate, la ambele sexe (ceea ce diferă este doar raportul *androgeni / estrogeni* pe sexe), în această perioadă se remarcă o creștere bruscă a secreției sebacee, care ulterior, din diverse cauze cvasinormale sau patologice, poate fi în continuare crescută peste normal.

Atât la femeie cât și la bărbat, androgenii circulanți sunt aceeași, ceea ce diferă este doar originea și proporția lor. În organismul femeii, androgenii sunt responsabili de troficitatea cutanată (prin secreția de sebum), de anabolismul muscular ca și de un anumit tonus psihic. Androgenii circulanți sunt:

- **δ 4 - androstendiona.** Aceasta este formă de precursor pentru testosteron. La femei, aceasta formă de „viitor androgen” este secretată de ovare, dar și de suprarenale. Secreția ovariană este în mod normal mult crescută

premenstrual, explicând posibilitatea apariției puseului acneic în această perioadă. Creșterea patologică la femeie a acestui precursor androgenic este caracteristică pentru sindromul de ovar polichistic, sindrom care se manifestă cu virilizare, sindrom seboreic, acnee, hirsutism, uneori cicluri anovulatorii și tendință la obezitate de tip masculin

- **DHEA (dihidroepiandrosterona).** Aceasta este forma de hormon androgen secretată de suprarenale, atât la femei cât și la bărbați. La femei, aceasta este forma majoritară a androgenilor (90%). În mod normal, la femeie, DHEA are o sinteză constantă, dar în mod patologic, în disfuncții endocrine ale suprarenalelor, se instalează un sindrom de virilism.
- **T (testosteronul).** Acesta este secretat la bărbat, de celulele interstițiale Leydig ale testiculelor.

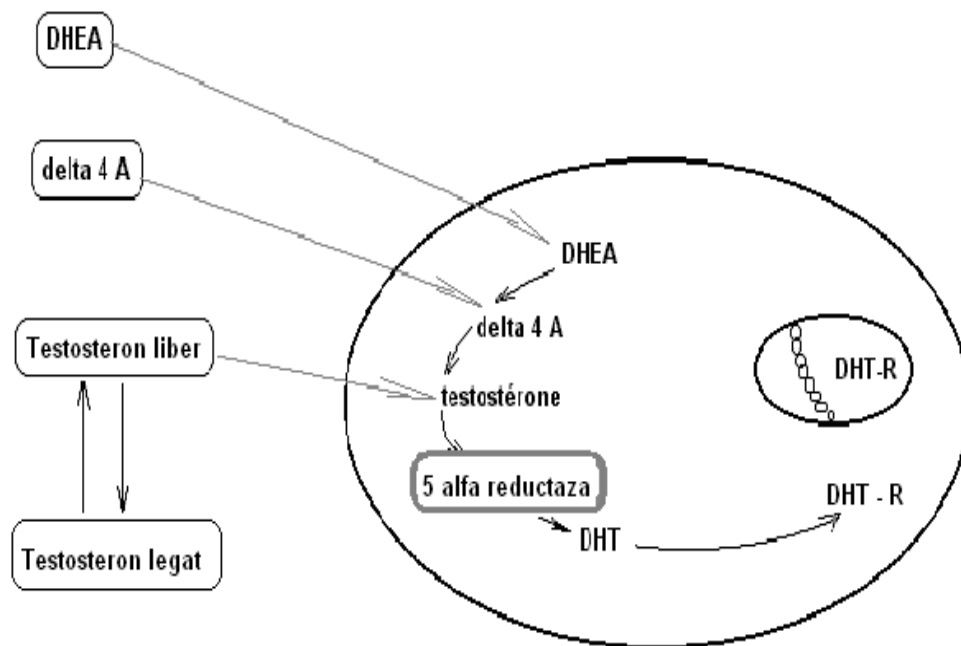


Fig. 25 Formele circulante ale androgenilor și acțiunea intracelulară a formei lor active:  
DHT

Testosteronul circulă legat în plasmă de globulinele SHBG (sex hormone binding globuline) în procent de 44%, în timp ce 54% este legat de albumină și doar 2% este liber. Testosteronul liber este accesibil în mod direct diverselor celule țintă, între care și sebocitelor, în timp ce forma legată de SHBG constituie un rezervor de androgeni. Intracelular, în sebocit, formele precursorare sunt și ele transformate în

testosteron. Ulterior, intracelular, testosteronul este convertit în forma sa activă DHT (dihidrotestosteron). Conversia este posibilă grație unei enzime: 5 $\alpha$ -reductaza, enzimă atașată receptorului nuclear al sebocitului. Organele androgen-dependente pot avea una dintre cele două forme ale 5 $\alpha$ -reductazei :

- **tipul I**, cu 259 AA în moleculă, cu un pH optim de acțiune în intervalul 6 - 9, denumită „tip cutanat” este prezentă în sebocite și în keratinocitele foliculului pilos. Sinteza acestei izoforme este codificată pe brațul p al cromozomului 5,
- **tipul II**, cu 254 AA în moleculă, cu un pH optim de acțiune de 5,5 este prezentă la nivelul organelor genitale masculine. Sinteza acestei izoforme este codificată pe brațul p al cromozomului 2.

Efectul final al stimulării androgenice este stimularea mitozelor sebocitelor, creșterea activității secretorii a acestora și hiperplazia acestora (creșterea în volum).

Exprimarea efectului androgenic depinde de numeroși factori: de cantitatea de androgeni circulanți, de densitatea receptorilor, de activitatea enzimei 5 $\alpha$ -reductaza, ca și de posibila lor antagonizare datorită estrogenilor și progesteronului. Estrogenii inhibă acțiunea androgenilor prin antagonism de tip central, în timp ce progesteronul are efect antagonic prin intrarea sa în competiție cu procesul de legare a DHT la receptor.

### **3. Cauzele hipersecreției sebacee**

Întrucât principalul mecanism reglator al secreției sebacee este stimulul androgenic, cauzele de hipersecreție sebacee sunt aproape sinonime cu hiperfuncția absolută, relativă sau funcțională a androgenilor.

#### **3.1. Hiperandrogenism relativ, prin insuficiență estro-progestativă**

Aceasta este cauza cea mai frecvenă de sindrom seboreic și de acnee întâlnită la fete, la pubertate. După latența hormonilor sexuali în copilărie, apariția bruscă a unor nivele ridicate de precursori de testosteron, de origine ovariană, în pubertate, poate produce o creștere marcată a secreției sebacee. Uneori, până la completa maturizare sexuală, nivelele de estrogeni sunt insuficiente pentru a antagoniza prin mecanism central acest exces androgenic. Secreția sebacee crescută în acest mod, dacă are asigurate condițiile de proliferare bacteriană, va produce ulterior acnee. Uneori acneea de această cauză este auto-întreținută prin tratamente cosmetice

eronate și abuz de produse de cosmetică decorativă în scopul de a masca leziunile de acnee.

### **Hiperandrogenism absolut**

- **androgeni crescuți, în mod fiziologic, la pubertate, la băieți.**

O dată cu instalarea pubertății, receptorii pentru androgeni din sebocite sunt bombardati brusc cu o mare cantitate de androgeni. Acesată stimulare va determina puseul seboreic și acneic din pubertate, care se poate ameliora în timp.

- **androgeni crescuți, peste limita normalității, la femeie, de cauză patologică**

Aceasta este cea mai comună endocrinopatie la sexul feminin, afectând în mai mare sau mai mică măsură 10 – 20% dintre femei. Manifestările evidente sunt semne de virilism: seboreea, acneea, hirsutismul, alopecia androgenică, tendința la obezitate de tip android și infertilitate prin cicluri anovulatorii. Trebuie remarcat faptul că nu toate aceste manifestări se exprimă în mod obligatoriu concomitent, la același caz. De regulă însă, seboreea și acneea sunt semne frecvente și constant manifestate clinic, la aceste paciente.

Acest tablou clinic este expresia **sindromului de ovar polichistic (SOP)**. Sindromului îi sunt asociate și alterări metabolice: o rezistență a receptorilor tisulari la insulină și instalarea unei scăderi a toleranței la glucoză, cu sau fără diabet zaharat de tip II. Aceste cazuri de regulă prezintă acnee, uneori avansată, care necesită tratament patogenetic (agenți antiandrogenici) asociată sau nu la terapia dermatologică cu retinoizi.

În afară de această cauză clasică de hiperandrogenism la femeie, mai pot fi înregistrate nivele crescute de androgeni la femei atunci când sunt scăzute nivelele de SHBG, globuline care indisponibilizează temporar androgenii. De asemenea, unele tumori maligne sau benigne secretante, de ovare sau de suprarenale, pot genera în plasmă mari cantități de precursori androgenici.

- **androgeni crescuți, peste limita normalității, la femeie, de cauză medicamentoasă.**

Terapia cu androgeni, la femeie, poate fi generatoare de sindrom seboreic și de acnee, ca reacții adverse. Androgenii sunt recomandați la femeie în următoare circumstanțe:

- tratamentul sindromului premenstrual cu doze mici de androgeni, în implant subcutanat (recomandare rareori utilizată și controversată),
- suplimentarea androgenică la menopauză (alături de estrogeni), utilizată ca tratament de substituție; aceasta poate cauza simptome de virilizare în numeroase cazuri,
- în bolile cașectizante, drept anabolizanți.

### **Hiperandrogenism funcțional, cu nivele plasmatice de androgeni normale**

Există cazuri de sindrom seboreic și de acnee în care nu se poate pune în evidență un nivel crescut de androgeni, sau unul de estrogeni relativ diminuat. În această situație, este suspectat un defect la nivel de receptor androgenic, sau un defect la nivel de enzimă 5 $\alpha$ -reductază. Pledează pentru această ipoteză următoarele constatări:

- aspecte clinice de sindrom seboreic și acnee fără nici un semn de laborator evident,
- manifestări secretorii diferențiate pentru sebocit, în funcție de topografia sa: hiperseboree la nivel de facies, fără manifestări la nivel de scalp, și vice-versa,
- existența unor mutații genetice ale receptorilor androgenici, cu apariția unei creșteri de sensibilitate a acestora,
- existența în circulație a unor stimulatori proprii pentru activitatea enzimei 5 $\alpha$ -reductaza.

### **4. Cauzele hiposecreției sebacee**

Scăderea secreției sebacee cunoaște drept cauză hipoandrogenismul. La bărbați, există numeroase cauze endocrine de hipoandrogenism, manifestate ca hipogonadism masculin (hipofizare, hipotalamice, testiculare). La ambele sexe, hipoandrogenism există cvasifiziologic la vârsta a treia. Aceste situații produc scăderea secreției sebacee și instalarea rapidă a procesului de deshidratare și de îmbătrânire cutanată.

Tranzitor, se remarcă scăderea secreției sebacee în cazul abuzului de retinoizi.

## Seboreea și acneea

### Seboreea

Seboreea reprezintă creșterea fluxului sebaceu, peste valoarea normală de 1 – 1,5μg/cm<sup>3</sup>/minut. Manifestarea apare la ambele sexe începând din pubertate și afectează în principal regiunile anatomice bogate în glande sebacee: fața, umerii, regiunea presternală și regiunea interscapulară.

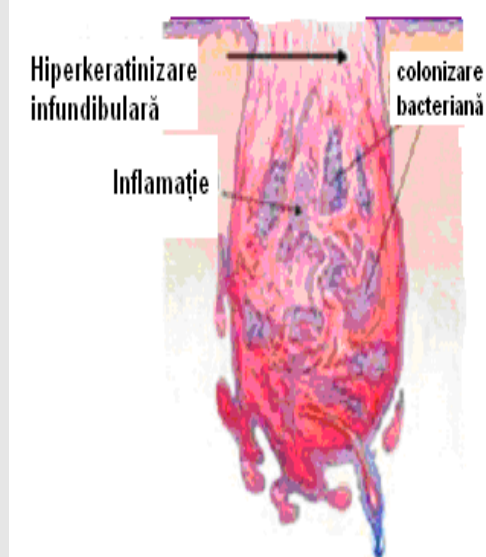
Se distinge o seboree uleioasă (cel mai frecvent), caz în care pielea este lucioasă, iar orificiile foliculare dilatate, și, mai rar o seboree uscată, în care predomină aspectul de descuamație furfuracee și un sebum ceva mai vâscos.

### Acneea

Acneea este cea mai frecventă complicație a sindromului seboreic, fiind considerată o afecțiune dermatologică comună, ce afectează aproximativ 80% din persoane, la un moment dat. Afecțiunea este frecventă la copii în pubertate, la adolescenți și la adultul tânăr. Condiția esențială a instalării acneei este existența hipersecreției sebacee; boala nu apare niciodată în lipsa hiperseboreei.

Modificările graduale care duc la instalarea leziunilor de acnee sunt:

**seboreea:** hiperproducția de sebum de către glandele sebacee,  
**hipertrofia și hiperplazia glandelor sebacee,**  
**keratinizarea infundibulară :** obstrucționarea prin keratinizare a canalului de devărsare a sebumului, cu acumularea acestuia,  
**formarea de comedoane,** prin oxidația sebumului acumulat, aflat în contact cu aerul atmosferic,  
**inflamația bacteriană** a acestui spațiu obstrucționat (*Propionibacterium acnes*),  
**formarea de papule și pustule** datorită enzimelor bacteriene și a secreției purulente provocată de agenții microbieni,  
**transformarea pustulelor în (micro)chiste,**



|                                                                                                                                                                                                        |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>datorită formării de perete propriu în jurul leziunilor, ca răspuns al țesutului vecin.</p> <p>în stadii avansate (în acnee agravată)</p> <p>pustulele sau kistele confluează în <b>noduli</b>.</p> |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

### Rolul factorului microbial

Suprafața cutanată este populată cu numeroase bacterii saprofite (stafilococi, micrococi), care nu au rol patogen în declanșarea acneei. Agentul implicat este un difteroid anaerob: *Propionibacterium acnes* și *granulosum*. Acesta proliferază excesiv în mediul de cultură reprezentat de sebum, și eliberează lipaze care hidrolizează trigliceridele din componența sebumului, rezultând produși de tip acizi grași (palmitic, stearic), care sunt în continuare comedogeni.

În plus, microorganismul avansează procesul inflamator prin activarea complementului pe ambele căi, prin eliberarea de enzime lizozomale și prin producerea de amine vasoactive.

Acneea vulgară prezintă următoarele forme clinice, în funcție de gravitate:

- **acneea comedoniană;** este cea mai facilă formă. Se mai numește acnee punctată și apare pe fondul seboreei. Comedonul este cel mai simplu element lezional, el se constituie prin retenția sebumului și ulterior prin oxidația porțiunii sale superioare.
- **acneea papulo-pustuloasă;** este o formă mai avansată decât precedenta, în care predomină papulele rezultate din inflamația microbială a foliculului sebaceu. În formele grave, pustulele se pot inflama suplimentar, rezultând noduli dureroși la palpare : acnee papulo-nodulară.
- **acneea nodulo-chistică;** este caracterizată prin apariția unor leziuni profunde dermo-hipodermice de 1 - 3 cm, roșii, dureroase la palpare. Nodulii au conținut purulent, iar drenajul acestor noduli este posibil prin formarea unor fistule de drenaj. Vindecarea acestor leziuni profunde și a fistulelor de drenaj lasă cicatrici. Această variantă de acnee este mai frecventă la sexul masculin.
- **acneea conglobată** este o variantă generalizată a formelor grave, formă în care sunt afectate și alte regiuni decât fața (brațe, regiune presternală). Leziunile sunt de tip nodul, dar uneori acești noduli confluează, dând naștere la adevărate placarde noduloase. Acestora li se asociază chiste, furuncule, abcese.

#### Forme legate de vârstă:

**Acneea neo-natală;** apare la copii născuți din mame având diverse forme de virilism, ce transmit copilului, în timpul vieții fetale cantități importante din androgenii lor circulanți.

**Acneea juvenilă;** apare în adolescență, dar poate persista și la adultul tânăr.

Se mai descriu forme de acnee determinate iatrogen (de cauză medicamentoasă), în circumstanțe precum: antibiotice administrate nejudicios pentru acnee (generând rezistență), cortizonice administrate îndelungat (inhibă imunitatea locală), steroizi anabolizanți (cresc secreția sebacee), imunosupresoare (Azatioprină, Ciclosporină).

Există și unele forme profesionale de acnee, la persoanele care manipulează uleiuri de gresare, hidrocarburi, gudroane.

Prin greșeli de tratament cosmetic, se mai descriu două forme de acnee:

- **acneea cosmetică**, prin folosirea de unguente grase (lanolină, acid oleic), care obstrucționează glandele sebacee și sunt comedogene,
- **acneea excoriată**, apărută la tinerele fete cu forme ușoare de acnee, care își traumatizează mecanic leziunile, în cabinete cosmetice cu personal neavizat. Cicatricile rezultate vor fi mult mai inestetice decât leziunile inițiale.

Tratamentul acneei implică retinoizi, agenți antiandrogenici, și uneori asociere antibiotică (cap. Medicația dermatologică).

#### **Dermatita seboreică**

Dermatita seboreică este o dermatoză cronică destul de frecventă. În patogenia bolii, sebumul se pare că nu joacă decât un rol secundar favorizând proliferarea *Malasseziei furfur* (*Pityrosporum ovale*) o levură lipofilă a pielii. Leziunile specifice bolii (eritem și descuamații vizibile) apar strict în zonele seboreice.

Rolul *Malasseziei furfur* a fost suspectat datorită localizării preferențiale a dermatiei seboreice pe zonele cutanate unde ciuperca este bine reprezentată. Eficiența tratamentelor antifungice constituie de asemenea un argument în acest sens. Mecanismul de acțiune al *Malasseziei furfur* este necunoscut, posibil alergic fără a se cunoaște determinanții alergici responsabili. Se presupune că antifungicele ar interveni nu numai prin acțiunea antimicotică dar și prin efecte imunologice.

Nu există o relație direct proporțională între gravitatea bolii și densitatea florei

levurice la pacienții imunocompetenți.

**Factorii favorizanți ai apariției bolii.** Se discută legătura dintre dermatita seboreică și psoriazis. Atât la adult cât și sugar cele două dermatoze se aseamănă și uneori par să se succedă.

Alți factori care pot favoriza dermatita seboreică sunt:

- igiena neadaptată pielii prea fragile și iritabile;
- condițiile climaterice (iarna, umiditatea);
- condițiile nutriționale (alcoolismul cronic);
- stressul și drogurile psihotrope la pacienții cu boala Parkinson și sindrom extrapiramidal iatrogen;
- tulburările endocrine cu secreție crescută de androgeni sau progesteron;
- deficite imunitare în special pacienții infectați cu HIV: la 40% din pacienții seropozitivi și până la 80% din cei cu SIDA. La aceștia rolul *Malasseziei furfur* este mult mai clar demonstrat.

**Aspecte clinice în forma adultului.** Dermatita seboreică afectează îndeosebi adulții de sex masculin. Este agravată de stress și se ameliorează pe timpul verii. La nivelul feței, localizarea cea mai frecventă, apare ca plăci eritematoase acoperite de scuame groase, grăsoase, aderente, localizate în zonele unde predomină seboarea: șanțul nazo-labial, sprâncenele, zona intersprâncenoasă, liziera anterioară a pielii păroase a capului. În formele extinse poate cuprinde întreaga regiune peribucală și marginile ciliare ale pleoapelor (blefarita seboreică).

Afectarea pielii păroase a capului poate fi și izolată fără afectare facială. În formele puțin severe, cele mai frecvente, pielea capului este acoperită de mici scuame neaderente, realizând pitiriazis capitis (mătreața). În general leziunile sunt asimptomatice, uneori pacientul acuzând prurit sau arsuri.

În formele severe se formează plăci eritematoase slab delimitate acoperite de scuame grăsoase, ce aderă la firele de păr. Leziunile sunt situate în special pe partea anterioară a pielii capului coborând sub lizieră și formând un cordon eritemato-scuamos denumit „coroana seboreică”. Leziunile se pot întinde și în pliul retroauricular deseori apărând o fisură pe fundul pliului. În formele severe se formează depozite albicioase, groase, dând aspectul de cască.

Evoluția este cronică și netratată poate determina alopecie seboreică. Afectarea toracelui se prezintă sub formă de plăci eritematoase inelare sau circinate cu margini scuamoase, localizate presternal și mai rar interscapulo-vertebral.

**Dermatita seboreică a nou născutului și sugarului.** Se manifestă după două

săptămâni de la naștere până în luna a 3-a în cadrul crizei seboreice a nou-născutului. În formele tipice, aspectul este cel de cruste gălbui (cruste de lapte) care acoperă pielea capului, uneori în totalitate, putând să se întindă pe frunte, sprâncene, obraji sau gât. Evoluția este cel mai adesea spontan favorabilă. *Tratament farmacoterapic.* Pacientului cu dermatită seboreică trebuie să i se explice că :

- este vorba despre o afecțiune cronică, scopul tratamentului fiind obținerea unei remisiuni clinice și nu o vindecare definitivă;
- sunt necesare tratamente pe perioade lungi;
- pot surveni efecte adverse în urma unor tratamente excesive.

Vor fi utilizați dermocorticoizii cu activitate medie și numai pentru 4-5 zile ca tratament de atac. În caz de recidive tratamentul cu dermocorticoizi poate fi reluat, dar trebuie limitat la 3-4 luni. La nivelul pielii păroase a capului se prescriu loțiuni utilizarea lor fiind mai puțin limitată.

Antifungicele, imidazolul dar mai ales ketodermul, au pe lângă acțiunea antifungică și una antiinflamatorie.

## Capitolul 3

### Funcția de protecție a pielii

#### Melanogeneza și protecția naturală anti-UV

##### Melanogeneza

Sinteza melaninei (a melaninelor) are loc în melanocite, celule situate pe stratul bazal al keratinocitelor, între acestea, ca și la baza foliculilor piloși. Melaninele sunt pigmenți responsabili de protecția față de radiațiile UV (fotoprotecția naturală), asigură colorația pielii și a părului, și într-o oarecare măsură asigură sinteza vitaminei D în piele, sub influența UV.

Pe baza proprietăților fizico-chimice au fost diferențiate două familii de melanine:

- **eumelaninele**, pigmenți de culoare brună, polimeri de tip INDOL - 5,6 - CHINONĂ, se găsesc prezenți în pielea albă și în cea brună-neagră, cât și în părul blond, șaten sau negru.
- **feomelaninele**, pigmenți de culoare galben, brun sau roșie, sunt derivați de cistenil-DOPA, se găsesc în părul roșcat. O variantă a feomelaninei este familia de pigmenți de tip trichrom, evidențiați de asemeni în părul roșcat, ca și în urina pacienților cu melanom malign.

Pielea umană este un amestec al celor două familii de pigmenți, în diverse proporții. Melanocitele sunt celule provenite din crestele neuronale. Sunt situate de-a lungul stratului bazal al epidermului, printre keratinocite. Se apreciază că densitatea lor este de aproximativ  $1650/\text{mm}^2$ , reprezentând 1 melanocit la 4-12 keratinocite. Microscopia optică a descris melanocitul ca o celulă clară, cu prelungiri închise la culoare, comparația clasică fiind cea a tentaculelor unor caracatițe. Corpul celular este pe membrana bazală, iar prelungirile se insinuează printre keratinocitele straturilor superioare. Sinteza melaninelor are loc în citoplasma melanocitelor, în granulații specifice numite melanosomi.

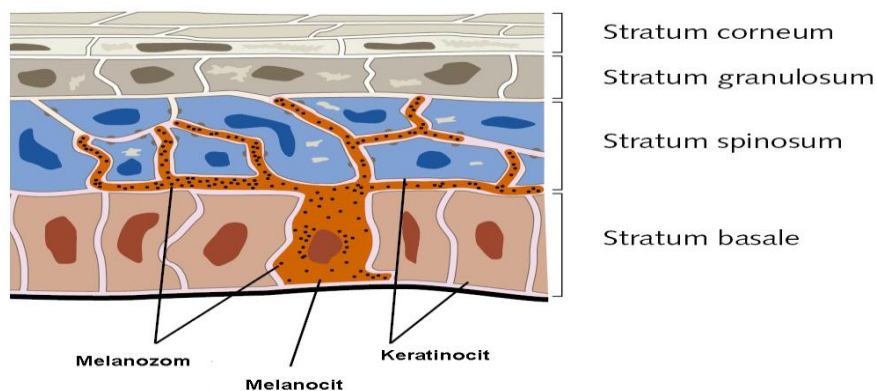


Fig. 26 Melanocitul, sediul sintezei melaninei

Melanosomii se află în patru stadii de dezvoltare, după cum, în interiorul lor, sinteza melaninei este incipientă sau finalizată:

- stadiul 1 : veziculă clară, rotunjită, cu filamente fine, având activitate a tirozinazei intens pozitivă (sinteză la debut)
- stadiul 2: veziculă ovalară, filamentele devin mai condensate, activitatea tirozinazei pozitivă
- stadiul 3: veziculă parțial opacă, datorită de pozitelor de melanină apărute, activitatea tirozinazei este scăzută
- stadiul 4: veziculă opacă, melanina este complet sintetizată, activitatea tirozinazei este negativă (sinteză este finisată).

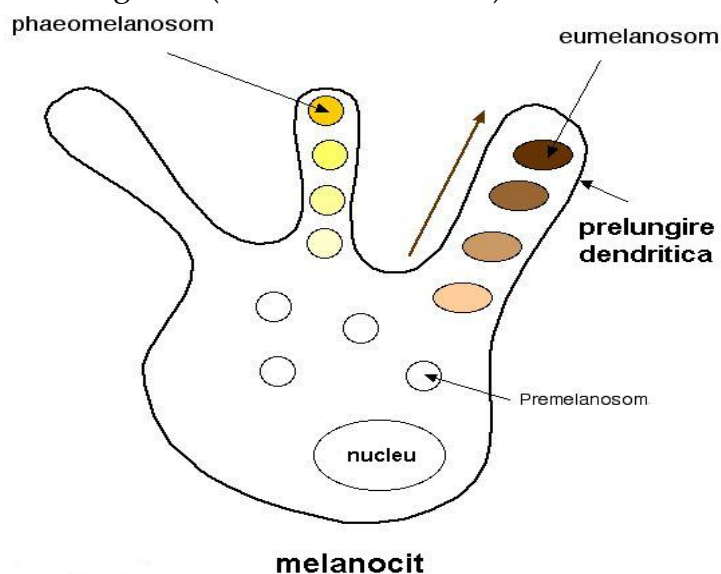


Fig. 27. Melanosomii, în cele 4 stadii de dezvoltare

Melanosomii sunt fagocitați din aproape în aproape de keratinocitele învecinate, iar de gradul lor de maturitate și de capacitatea lor de avansare pe straturi epidermale, depinde colorația pielii umane (genetic determinată sau rezultată prin bronz). Bronzarea este un proces de apărare în fața expunerii pielii la UV, de sinteză de melanină, și implică de maturare a melanosomilor.

Sinteza melaninei are ca punct de plecare tirozina, un AA esențial. Tirozina este supusă acțiunii unei tirozinaze, enzimă ce conține  $\text{Cu}^{2+}$ . Tirozina poate fi obținută în organism și pornind de la fenilalanină, sub acțiunea unei fenilalaninhidroxilaze. Absența genetică a unora din cele două enzime cât și a celor doi AA esențiali: tirozina și fenilalanina sunt blocaje posibile ale sintezei de melanină.

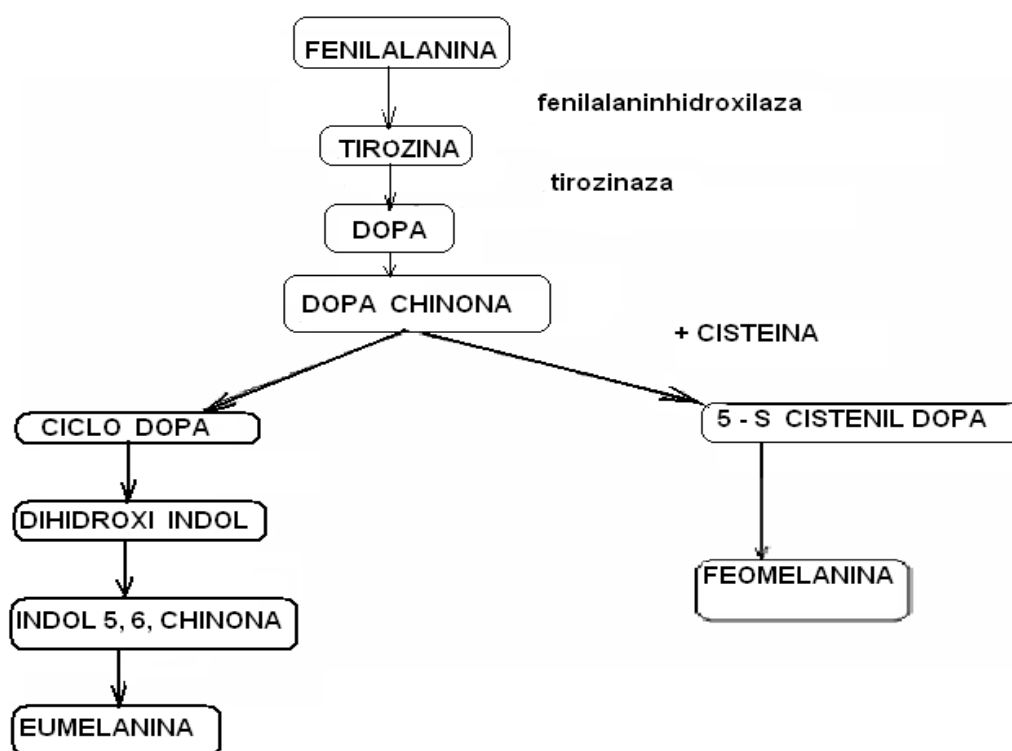


Fig. 28 Sinteza melaninei

Tirozina este convertită în DOPA, iar aceasta prin oxidare formează DOPA-CHINONA. De aici există două variante de biosinteză:

- Varianta cea mai frecventă duce la formarea de derivați indolici inițial incolori: ciclo-DOPA, dihidroxi-INDOL, **INDOL 5,6,chinona** (de culoare galbenă). Polimerizarea acestuia din urmă duce la formarea eumelaninei, pigment de culoare brună.

- Varianta mai puțin preferată biologic este prin interacțiunea dintre DOPA și cisteina sau glutation (compuși sulfurați), ducând la formarea de **5 S cistenil DOPA** și unii compuși intermediari care conduc la formarea de feomelanine.

Procesul de melanogeneză este ireversibil.

### **Diferențele de piele umană.**

În pielea umană albă melanosomii majoritari sunt în stadii incipiente (1 și 2), au o dispunere citoplasmatică grupată (dând un aspect clar corpului celular) și gradul lor de avansare pe straturi celulare este cel mult până la stratul spinos.

În pielea umană africană melanosomii sunt în stadii mature de dezvoltare (majoritatea în stadiul 3 și 4), au o dispunere dispersată în corpul celular, dând un aspect întunecat acestuia, iar avansarea lor pe straturile celulare este până la nivelul stratului cornos.

*Fototipuri umane de piele.* Între cele două extreme de colorație a pielii umane, se descriu 6 tipuri de piele umană (fototipuri de piele).

*Tabel. 2 Fototipurile cutanate*

| <b>Fototip cutanat</b> | <b>Gradul de pigmentare</b>    | <b>Reacția pielii la soare</b>                                                                                                 |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                      | Celtici                        | Arsuri solare constante; nu se bronzază.<br>Lipsa fotoprotecției naturale, și risc major de cancer cutanat și de fotoaging.    |
| II                     | Tipul caucazian                | De obicei arsuri; se bronzază foarte puțin.<br>Foarte slabă fotoprotecție naturală, și risc de cancer cutanat și de fotoaging. |
| III                    | Tipul caucazian                | Uneori arsuri; se bronzază moderat                                                                                             |
| IV                     | Tipul mediteranean             | Arsuri rare; se bronzază ușor                                                                                                  |
| V                      | Tip caucazian închis; indieni* | Arsuri foarte rar; se bronzază foarte ușor.                                                                                    |
| VI                     | Rasa neagră, africană          | Niciodată nu produc arsuri solare; negri.<br>Acest fototip are șanse minime sau nule de dezvoltare a cancerelor cutanate.      |

\* în terminologia anglo-saxonă (Fitzpatrick)

Primele trei fototipuri se referă la blonzi și roșcați, dintre acestea în tipul II sunt încadrate persoanele roșcate dispuse la efelide (pistrui). Tipurile IV și V sunt caracteristice pentru caucazieni, incluzând persoanele mediteraneene (tipul V), iar fototipul VI este fototipul rasei negre.

## Reglarea sintezei de melanină

Există un **control genetic**, realizat prin intermediul genelor pigmentației. Controlul genetic se referă la ciclul de viață al melanocitului, la multiplicarea și diferențierea acestuia, la mărimea și numărul de melanocite, precum și la tipul biochimic al melaninelor.

**Controlul hormonal** este realizat de **hormonul melanocitostimulator (MSH)**, produs de hipofiză. Acesta acționează prin creșterea activității tirozinazei și prin stimularea dispersiei melanosomilor în corpul celular al melanocitului. Se consideră că și celulele epidermice pot elibera MSH în condiții de inflamație. Hormonul MSH este catabolizat la nivel hepatic; din acest motiv în unele insuficiențe hepatice pot apare pete de hiperpigmentație cutanate.

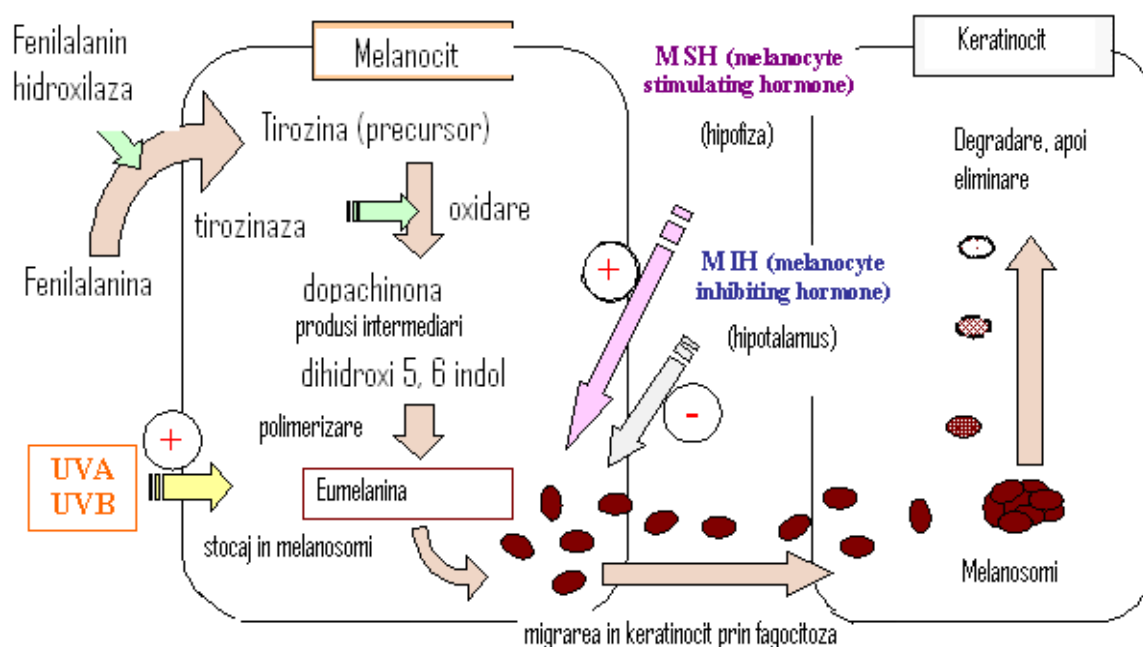


Fig. 29 Mecanisme fiziologice de reglare a sintezei de melanină

Corticotropina (ACTH) este de asemeni stimuloare a melanosintezei, prin aceea că are în componența sa un lanț similar MSH-ului.

**Rolul estrogenilor** este evident, prin apariția măștii gravidice (colorația intensă a unor zone de pe fațes în cursul sarcinii), precum și colorația mai intensă a unor zone de pe piele care dețin receptori gonadici (areole mamare).

**Hormonii tiroidieni** produc hiperpigmentare în hipertiroidism, dar mecanismul nu este identificat.

Există și unii factori locali care pot stimula melanogeneza (unele prostaglandine, colecalciferolul – în unele condiții patologice).

**Dintre factorii externi, ionii de  $\text{Cu}^{2+}$**  stimulează melanogeneza, pentru că tirozinaza este o enzimă Cu-dependentă.

Melanogeneza este stimulată în primul rând de **radiațiile UV** (procesul bronzării este un proces de apărare – prin stimularea fotoprotecției naturale – față de excesul de UV), dar și de **razele X**.

**Unele medicamente** pot interfera cu melanogeneza:

- bleomicina stimulează sinteza de melanină,
- hidrochinonele pot inhiba melanogeneza.

## **Patologia sintezei de melanină**

**Absența genetică a tirozinazei** face imposibilă transformarea tirozinei în intermediari de tip indol, și implicit în melanină. Defectul se manifestă prin **albinism oculo-cutanat**. Pacienții sunt blonzi, cu ochi albaștri, gri sau verzi, uneori pupila acestora prezintă reflexe roșiatice și sunt lipsiți de pigmentație cutanată.

Atunci când defectul este circumscris, doar pe unele arii cutanate, boala poartă numele de **vitiligo**. Depigmentarea din boala vitiligo poate cuprinde zone de pe față, de pe dosul palmelor, scalp ori frunte, ca și meșa de păr albă la nivel frontal. Totuși, pentru boala vitiligo există și alte teorii patogenice decât defectul de tirozinază, cum ar fi teoria autoimună (anticorpi împotriva antigenelor de suprafață ale melanocitului) și teoria injuriei de cauză nervoasă (psihică).

**Absența genetică parțială sau totală a fenilalanin-hidroxilazei** generează un deficit mult mai grav. În absența acestei enzime, fenilalanina nu poate fi transformată în tirozină, iar tirozina reprezintă punctul de plecare nu doar pentru sinteza de pigment melanic, dar este și precursor pentru unii hormoni: adrenalina, noradrenalină, tiroxină, ca și pentru mielină. Defectul se manifestă prin **oligofrenia**

**fenilceton-piruvică sau fenilcetonuria.** Copiii născuți cu acest defect genetic sunt blonzi, cu ochi albaștri sau verzi, total depigmentați la nivelul pielii și având și un retard mental ce poate progresa. Retardul mental nu se datorează doar imposibilității unor sinteze importante, dar și acumulării unor produși toxici pentru SNC, produși rezultați dintr-o „cale de scăpare” a fenilalaninei: acizii fenil-lactic, fenil-piruvic, fenil-acetic. Prin diverse teste screening, boala trebuie depistată în maternitate (testul Gutrie).

Alte defecte genetice de pigmentare se referă la defectele de maturare ale melanosomilor sau de migrare a acestora spre keratinocitele învecinate.

Defecte de pigmentare mai pot apărea, prin mecanism dobândit în situații de malabsorbție, maldigestie, alimentație vegetariană sau diete eronate, cazuri în care organismul este privat de tirozină și de fenilalanină.

Insuficiențele hepatice duc la exces de MSH circulant, ceea ce va genera hiperpigmentații în diverse regiuni cutanate (pete hiperchrome).

## **Expunerea organului cutanat la UV: avantaje și dezavantaje**

În atmosfera terestră există trei tipuri de radiații UV:

- Radiațiile UVC, având lungime de undă cuprinsă între 220 – 290 nm, sunt cele mai nocive. Acestea nu ajung pe suprafața terestră fiind ecranate total de stratul de ozon din atmosfera terestră,
- Radiațiile UVB, având lungimea de undă între 290 – 320 nm, sunt relativ nocive (incriminate mai mult în patogenia unor fenomene pe piele) și ajung pe sol. Sunt radiațiile utilizate terapeutic în tratamentul psoriazisului,
- Radiațiile UVA, au lungimea de undă cuprinsă între 320 – 400 nm și sunt considerate mai puțin nocive. Totuși, în actuala teorie a fotoîmbătrânirii sunt considerate la fel de nocive ca și radiațiile UVB.

### **Avantajele expunerii la UV**

- UV asigură dezinfecția de suprafață, motiv pentru care sunt benefice în tratamentul adjuvant al acneei,
- Au o acțiune sebocorectoare,

- Inhibă celula Langerhans, celulă imunocompetentă, ceea ce explică beneficiul terapeutic al expunerii la soare în cazul unor boli cu componentă imună: psoriazis, dermatite de contact,
- Crește sinteza de vitamina D<sub>3</sub> în hipoderm, realizând profilaxia rahitismului carențial comun și a osteoporozei de menopauză. Totuși, pielea îmbătrânită are o capacitate redusă de sinteză a vitaminei D, necesitând tratament substitutiv cu vitamina D.
- Stimulează acțiunea medicamentelor pigmentante (psoraleni),
- Stimulează bronzarea pielii – mecanism de apărare în fața excesului de UV, de sinteză intensă a melaninei. Bronzarea are un efect estetic incontestabil, dar este un factor accelerator al procesului de îmbătrânire precoce. Practic, bronzarea rezează procesul fiziologic de sporire a pigmentației melanice și implică a capacității fotoprotectoare naturale. Procesul cunoaște două etape:
  - Una imediată, în primele 3 ore de la expunere la UV – explicată prin oxidarea precursorilor melaninei, în prezența oxigenului molecular. Această fază este stimulată cu precădere de UVB.
  - Una tardivă, care debutează după ziua a treia de expunere, explicată prin creșterea numărului de melanocite, ca și maturarea melanosomilor. Această fază este stimulată predominant de UVA.

### **Dezavantajele expunerii la UV**

- Expunerea la UV produce arsuri de diverse grade, manifestate printr-o simptomatologie diversă: eritem pruriginos și dureros, flicte, febră, cefalee, grețuri și vărsături. Există un eritem imediat și tranzitor (produs de radiațiile infraroșii), și unul persistent, la 1 – 2 ore de la expunere, determinat de radiațiile UV,
- Prima expunerea la UV dintr-un nou sezon produce febră și uneori un sindrom „ca și gripal”, prin eliberarea de către keratinocit a IL-1, citokină care se comportă ca pirogen endogen,
- Expunerea la UV deshidratează organul cutanat, prin pierderea de glicozaminoglicani și a apei din componența acestora,
- UV induce radicali liberi toxici ce au risc carcinogenetic și de deteriorare a structurilor din derm (rețea de collagen),
- Expunerea repetată la UV determină îmbătrânire precoce, prin multiple mecanisme:
  - Deshidratare cutanată,

- Radicali liberi toxici cu deterioare a structurilor componente,
- Fotoîmbătrânire, prin acțiunea distructivă a enzimelor de tipul MMP.

## Fotoprotecția naturală

Pielea este protejată în mod natural față de radiațiile UV, prin structuri proprii:

1. **Stratul cornos.** Stratul de corneocite contribuie la protecția anti-UV prin două mecanisme:
  - Hipertrofia compensatorie. După minim 7 zile de expunere, rata mitozelor keratinocitelor crește, iar cu timpul apare chiar o îngroșare a stratului cornos.
  - Devierea traiectoriei radiațiilor. Impactul dintre radiații și stratul corneocitelor deviază traiectoria radiațiilor (le respinge). Cu cât stratul este mai hipertrofiat, cu atât rejețul radiațiilor e mai eficient.
2. **Melanina** este principalul fotoprotector natural al pielii și cel mai important determinant al colorației cutanate.
3. **Acidul urocanic**, de pe suprafața din stratul cornos, este rezultat din sudorație. Acesta absoarbe radiațiile UVB și este rezultat din chiar acțiunea UV asupra histidinei (are loc dezaminarea histidinei)

## Fotoprotecția cosmetică

Fotoprotectoarele sunt preparate care limitează reacțiile negative produse pe piele de către radiațiile UVA și UVB. Este necesar a fi deosebite substanțele ecran de substanțele filtru pe de o parte și celelalte substanțe folosite în procesul bronzării: reparatorii solari, activatorii bronzării și substanțele autobronzante.

**Substanțele ecran** împiedică total UV să penetreze stratul cornos al pielii. Acestea au următoarele indicații:

- boli cutanate pentru care UV sunt absolut nocive : lupus eritematos sistemic,
- profilaxia îmbătrânirii, în sezonul însorit, mai cu seamă pentru facies,
- după peelingul de profunzime, pentru evitarea pigmentațiilor post-peeling,

- în asociere cu terapia cu retinoizi, în sezonul însorit.

Substanțele ecran cele mai folosite în formulele de protecție solară sunt: dioxidul de titan, oxidul de zinc, oxidul de magneziu, carbonatul de calciu, caolinul. De regulă acestea se prepară sub formă de paste și sunt inestetice la aplicat; de asemeni se găsesc și ca ingrediente de bază în produsele de cosmetică decorativă (pudre, fonduri de ten).

**Substanțele filtru** absorb selectiv radiațiile ultraviolete. Cele mai utile substanțe filtru sunt:

- **Acidul para-aminobenzoic** și derivații lui (esterii săi: etil, izobutil, gliceril). Sunt substanțele filtru de referință, considerate cele mai puternice. Se utilizează în concentrații de 5 – 10%; peste aceste concentrații poate fi iritant.
- **Acidul salicilic și derivații săi** : 500 mg – 1 g oral, înainte cu 2 – 3 ore de expunere la soare, inhibă PGE<sub>2</sub>. Acțiune similară o au și alte AINS.
- **Acizii di- și tri-hidroxicinamic** (umbeliferona și metil-umbeliferona) au și avantajul de a fi și acceleratori ai bronzării, dar pot cauza fotodermatoze.
- **Beta-carotenul**, în administrare sistemică: 30 – 90 mg/zi, dimineța, dar există precauții legate de riscul hipervitaminozei A.
- **Unele uleiuri vegetale** (susan, cocos, măslina, arahide, bumbac) sunt slabe fotoprotectoare, dar sunt acceptate de consumator pentru că nu penetrează pielea și persistă pe tot procesul bronzării.
- **Uleiul de parafină**, dintre uleiurile minerale, are acțiune fotoprotectoare foarte slabă

Mecanismul de acțiune al substanțelor care au la bază nucleul aromatic (benzen singular sau multiple nuclee) și alături de acesta radicali cu grad mare de nesaturare, este fenomenul conjugării. Dublele legături trec într-o stare excitată prin absorbția radiațiilor UV și astfel, vor emite un foton cu lungime de undă superioară, neeritemogenă. De regulă, izomerii para sunt preferați față de cei orto sau meta, deoarece absorb o cantitate mai mică de radiație eritemogenă.

Natura vehiculului este de asemeni importantă pentru realizarea efectului fotoprotector. Cea mai avantajoasă formă este cea de unguent; aceasta formează un film care persistă la contactul cu apa sau cu secreția sudorală.

Un bun fotoprotector trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să nu irite pielea, să nu fie alergizant,
- să nu aibe efecte oxidative, prin aceasta ar crește cantitatea de radicali liberi toxici,
- să fie, pe cât posibil, și un stimulator al melanogenezei,

- să fie foto- și termostabil.

**Reparatorii solari.** Sunt substanțe care reduc efectele negative ale expunerii la UV, având efect rehidratant, calmant, regenerativ celular și antioxidant. Dintre agenții hidratanți sunt preferați: acidul hialuronic, ureea, acidul lactic, ceramide, iar dintre antioxidanți vitaminele A și E.

**Activatorii bronzării** sunt de regulă extracte naturale, între care: esențele de lămâi, uleiul de bergamote, bergaptenul, iar dintre medicamente: metoxipsoralenii. Toți acești agenți activează melanogeneza, dar reprezintă surse de reacții fototoxice.

**Autobronzantele** facilitează colorarea artificială a pielii într-o nuanță asemănătoare bronzului natural, dar nu produc melanogeneză și nici protecție solară. Prezintă dezavantajele de a se aplica neuniform pe piele, de a persista un timp scurt și de a da o colorație diferită de nuanța bronzului natural (tenta gălbuie se datorează pigmentilor precum taninuri și permanganatul de potasiu).

De dată recentă, se propune dihidroxiacetona ( $C_3H_6O_3$ ), notată DHA ca agent autobronzant. Este o pulbere cristalină, albă, higroscopică, stabilă la pH variind între 4 și 6, dar la pH de 7 are eficacitate maximă în a colora. Ca preparat autobronzant DHA se utilizează în concentrații de 2,5 – 10%, și se propun formule de tip emulsii ulei în apă. Uleiurile și ceara pot reduce puterea de colorare. Locul de acțiunea al DHA este stratul de corneocite, dar abraziunea mecanică a acestui strat îndepărtează colorația.

**Fotoprotecția activă internă.** Sub prescripție medicală, pot fi indicate medicamente cu activitate puternică fotoprotectoare, cu efect curativ sau preventiv, în special pentru fotodermatozele idiopatice. Din această categorie fac parte medicamentele:

- antimalaricele de sinteză: Nivaquina (cp 100 mg) și Plaquenil (cp 200 mg),
- carotenoide: Phénoro (gelule 10 mg),
- vitamina PP: Nicobion (cp 500 mg),
- unele suplimente nutritive: vitaminele A, E, B, zinc, seleniu, acizi grași esențiali.

## Terapia dermocosmetică depigmentantă (inhibitoare a melanogenezei)

Găsirea de substanțe depigmentante epidermale a devenit un nou imperativ al industriei cosmetologice. În activitatea de educație pentru sănătate referitoare la reducerea expunerii la soare, în scopul promovării profilaxiei față de cancerle cutanate și față de fotoîmbătrânire, laboratoarele dermocosmetice dau consumatorului o nouă alternativă de frumusețe feminină : aspectul natural, piele de fototip I sau II, chiar cu efelide vizibile, necamuflăte pruin machiaj.

**Colorația epidermală normală.** Colorația cutanată este determinată de următorii factori :

- melanina (eumelanina și feomelanina) din epiderm,
- hemoglobina din capilarele de sânge,
- beta-carotenul
- alți coloranți artificiali.

Substanțele considerate clasic ca fiind *depigmentante* pot elimina doar pigmentația epidermică, și doar pe aceea indusă de excesul eumelaninei. În acest sens, un examen corect a pielii, chiar cu lampa Wood, ar aduce un mare beneficiu de diagnostic corect și de predicție terapeutică.

Colorația pielii umane are un puternic determinism genetic, pentru care contribuie peste 130 de gene, răspunzătoare de procese precum:

- embriogeneza și supraviețuirea sistemului melanocitar,
- biogeneza melanosomilor,
- procesul de melanogeneză,
- transportul și transferul melanosomilor în celulele învecinate,
- raportul eumelanină / feomelanină, menținut constant pe tot parcursul vieții,
- turnoverul de eliminare al melanosomilor.

**Substanțele depigmentante** se clasifică în:

- Inhibitori de tirozinază,
- Inhibiția activității DOPA-oxidazei,

- Inhibiția transferului melanosomilor (a fagocitării acestora în keratinocitele vecine),
- Acceleratorii de turnover epidermal,
- Substanțele antioxidante (inhibă oxidarea DOPA-quinonei).

### **Inhibitori de tirozinază**

#### **- Hidrochinona**

Hidrochinona este agentul clasic depigmentant. El este inhibitor de tirozinază, pentru că interferează cu ionii de cupru, tirozinaza fiind o enzimă Cu-dependentă. Pe lângă acest efect, unii autori adaugă efectul de citotoxicitate asupra melanocitului. Toxicitatea mare a hidrochinonei și riscul carcinogenetic au făcut ca FDA să o elimine din rândul substanțelor eliberate în regim OTS. În anii '60 se citau rezultate bune cu hidrochinonă în concentrații de 1,5 % - 2 % (25).

În ciuda datelor privitoare la toxicitatea cutanată, pentru concentrațiile de 2 - 4% este acceptată între medicamentele OTC.

O formulare clasică depigmentantă cu hidrochinonă este formula Kligman, conținând, într-o bază de unguent hidrofilă, următoarele componente:

|               |      |
|---------------|------|
| Hidrochinonă  | 5 %  |
| Acid retinoic | 0,1% |
| Dexametazona  | 0,1% |

O altă formulare clasică este Tri-Luma:

|              |       |
|--------------|-------|
| Hidrochinonă | 4 %   |
| Fluocinolone | 0,01% |
| Tretinoin    | 0,05% |

Complicațiile pe termen scurt ale hidrochinonei includ și efectul de halou (o depigmentație tranzitorie). Efectele adverse pe termen lung sunt la nivel histologic: degenerescența fibrelor de collagen și a celor elastice.

#### **- Arbutina**

Arbutina este un derivat natural al hidrochinonei, avînd o moleculă de glucoză legată la hidrochinonă (prezentă în extractele de *Uva ursi*), fără efecte toxice și fără afectarea de ARNm. În plus, arbutina inhibă și procesul de maturare al melanosomilor.

#### **- Acidul kojic (5-hydroxi -4 piran- 4 one- 2 metil)**

Este în prezent substanța cea mai utilizată farmaceutic între inhibitorii de tirozinază. Efectul pozitiv este rezultatul acumulării într-o oarecare măsură și a efectului de peeling (este și un agent de peeling mediu). Efectul de inhibiție tirozinazică este realizat prin chelarea ionilor de cupru. De regulă se folosește în concentrații de 1 % până la maxim 4%, iar folosirea topică poate să producă dermatite de contact.

Este un metabolit fungic, relativ non-toxic, ce fac parte și din dieta japonezilor. În mod clasic este utilizat și în peelingul mediu, iar în diverse combinații cu AHA de peeling superficial se potențează reciproc în efectul de depigmentare epidermală (25).

#### **- Extractul de *Glycyrrhiza glabra radix* (lemn dulce)**

Numit și liquirizia, extractul de *Glycyrrhiza glabra radix* (lemn dulce) are efecte depigmentante de curând observate în studii pe subiecți umani. Diverse colective de autori au raportat efecte depigmentate epidermale pentru un extract de *Glycyrrhiza glabra radix*, la concentrații cuprinse între 1% și 5%. Diverse forme farmaceutice de tip whitening (depigmentant) reunește extractul de *Glycyrrhiza glabra radix* alături de alte substanțe naturale depigmentante.

Efectul depigmentant este datorat glabridinei. Are efect inhibitor de tirozinază fără a fi citotoxic pe melanocit.

#### **- Acidul ellagic**

Acidul ellagic este prezent în literatura de dată recentă, fiind tot un potențial inhibitor al tirozinazei, prin efectul de complexare al ionilor de Cu.

### **Inhibitori ai activității DOPA oxidazei**

Mai puțin observat ca mecanism limitator al sintezei de eumelanină, inhibiția activității DOPA-oxidazei are ca reprezentant extractul de *Morus alba* L (familia Moraceae). Extractul cunoscut inițial doar ca hipoglicemiant, își dovedește de curând și efecte depigmentante.

### **Inhibitori ai transferului melanosomilor (a fagocitării acestora în keratinocitele vecine)**

**Niacinamida** este un derivat de niacina, precursor al enzimelor de tipul NAD și NADP, implicate în metabolismul celular. Recent, este considerată și agent antiacneic. Studiile arată că niacinamida are efect depigmentant prin limitarea fagocitozei melanosomilor de către keratinocite, fără a afecta activitatea tirozinazei și nici numărul de melanocite.

*Extractul semințelor de Glycine max (soia)* prin acțiunea unor proteine din compoziția lor (serine trypsin inhibitor) limitează procesul de fagocitare intrakeratinocitară a melanosomilor.

### **Substanțele antioxidante (inhibă oxidarea DOPA-quinonei)**

**Vitamina C (acidul ascorbic)** are efect antioxidant, dar și interacționează cu ionii de Cu la nivelul tirozinazei (enzimă Cu-dependentă). Utilizarea vitaminei C pune problema rapidei sale instabilități și a penetranței sale dependentă de ultrasunete (fiind hidrosolubilă, nu beneficiază de transportul transfolicular al moleculelor lipidice).

**Vitamina E (alfa tocoferolul)** este cel mai puternic antioxidant lipofil, un agent preferat pentru aplicarea cutanată (transport transfolicular facilitat).

**Retinoizii.** Efectului antioxidant al beta-carotenului și al retinoizilor naturali, adaugă, în cazul acestora, și efectul trofic epidermal și de reglare al keratinizării (limitarea procesului de keratinizare – proprietate exploatată pentru agenții antipsoriazici retinoidici). Această ultimă proprietate este în măsură să prelungească efectul de albire al unui peeling chimic, atunci când se întreține efectul post-peeling cu tretinoin topic.

### **Agenți acceleratorii de turnover epidermal**

În această categorie se înscriu agenții de peeling, de diverse intensități și profunzimi (resorcină, acid tricloracetic, acid lactic 20 – 70 %, acid glicolic, etc). Aceștia produc o injurie controlată, care determină un răspuns prompt de regenerare a epidermului. Epidermul rapid resintetizat are o celularitate tânără, regenerată într-un timp atât de scurt, încât sinteza melanosomilor și fagocitarea lor nu poate fi produsă.

### **Direcții de cercetare în domeniul depigmentanților cutanați**

Plecând de la premisa potrivit căreia unii compuși chimici au efecte adverse cum ar fi:

- retinoizii: eritem, semne de hipervitaminoză A,
- acidul kojic, descuamație (efect peeling), dermatită de contact,
- hidrochinona, potențial toxic,

se încearcă găsirea unor extracte botanice cu un cât mai bun raport *eficacitate / siguranță*.

În cele ce urmează vor fi prezentate principalele extracte botanice depigmentante, cu principiul lor activ.

Tabel 3.Principalele plante cu acțiune depigmentantă epidermală, după M. G. Lunardi

| Nume botanic               | Principiu activ            |
|----------------------------|----------------------------|
| Malpighia glabra           | acid ascorbic              |
| Citrus arantium var. amara | acid ascorbic              |
| Eucaliptus globus L        | Taninuri                   |
| Fragraria vesca L          | Taninuri                   |
| Citrus limonun             | acid ascorbic              |
| Glycyrrhiza glabra         | glicirizzina și glabridina |
| Punica granatum            | acid ellagic               |
| Rosa canina                | acid ascorbic              |
| Vitis vinifera             | Taninuri                   |

Cercetările cele mai recente adaugă listei de extracte vegetale următoarele specii botanice cu potențial de inhibiție a tirozinazei: extractul de flori și muguri florari ai speciei *Sophora japonica*, extractul speciei *Broussonetia papyrifera* (studiul în care efectul este raportat la arbutina, ca fiind superior), extractul speciei *Sideroxylon inerme* și cel al speciei *Clematis crassifolia Benth* (*Ranunculaceae*).

Nu în ultimul rând, studii de QSAR caută să predicționeze noi potențiali membrii ai familiei inhibitorilor de tirozinază.

## **2. Protecția antinoxe: echipamentul enzimatic antioxidant al pielii. Efectul radicalilor liberi toxici**

Iradieră pielii cu UVA sau cu UVB produce stres oxidativ (radicali liberi toxici) în cantități mari. Aceștia sunt responsabili de inițierea unor procese patologice în piele: îmbătrânirea cutanată, proliferare celulară cu risc canceros (mitogeneză tumorală), progresie tumorală, ca și inițierea de fenomene autoimune. Expunerea organismului la radicali liberi toxici este punct de plecare pentru multe alte procese patogene extracutanate: ateroscleroza, complicațiile diabetului zaharat, etc.

Epidermul deține un bagaj enzimatic capabil să neutralizeze formele active ale oxigenului (radicali liberi): catalaze, superoxid-dismutaza, glutathion-reductaza și glutathion-peroxidaza. La acestea se adaugă sistemele antioxidante neenzimatic: vitamina C, vitamina E. Odată cu înaintarea în vârstă, cantitatea acestora în piele scade, și implicit diminuează capacitatea de apărare a pielii împotriva efectelor radicalilor liberi.

Superoxid dismutaza transformă radicalul superoxid ( $O_2^*$ ) în apă oxigenată ( $H_2O_2$ ) și oxigen. În continuare, catalaza și glutathion-peroxidaza transformă apa oxigenată în apă. Vitamina E este antioxidant în cadrul proceselor de oxidație lipidică la nivel de membrane celulare. Regenerarea de vitamina E se datorează vitaminei C și glutathion-reductazei.

Atunci când formarea de radicali liberi toxici (radicali superoxid:  $O_2^*$  și radicali peroxid:  $ROO^*$ ) depășește capacitatea antioxidantă a echipamentului antioxidant al pielii, are loc inițierea unor procese patologice de deteriorare a lipidelor membranare, a proteinelor matriceale, a acidului hialuronic din componența dermului și chiar a acizilor nucleici. Aceste deteriorări vor produce în timp îmbătrânire tisulară, deviații ale sistemului imun (imunosupresie) prin intermediul IL-8, agravarea unor boli preexistente ca și posibilitatea de inițiere și progresie a proceselor canceroase cutanate.

Din acest motiv, expunerea la UV necesită aplicarea cutanată de filtre solare de diverse intensități, dar mai cu seamă de substanțe antioxidante.

## **3. Protecția antideshidratare: sistemul de menținere a hidratării cutanate**

Alături de radicalii liberi, deshidratarea este principala cauză de îmbătrânire prematură a organului cutanat, ca și de scădere a unor funcții, cum ar fi elasticitatea datorată colagenului, sau permeabilitatea pielii.

La nivelul epidermului ca și pe suprafața acestuia, există trei factori importanți care mențin hidratarea:

- **filmul lipidic de suprafață**, rezultat din secreția sebacee continuă. Secreția sebacee este maximă în adolescență sub influența hormonilor androgenici (crescuți prin creșterea precursorilor acestora) și scade substanțial cu vârsta. Aceasta împiedică pierderile de apă transdermale. Din acest motiv, unele produse hidratante, mai cu seamă cele din rândul formulelor clasice, conțin lipide cu rol ocluziv: colesterol, lanolină, cetaceum. Actualmente, acestea pierd teren în ceea ce privește utilizarea lor, datorită posibilului efect comedogen, ca și a consistenței grase conferită produsului cosmetic.
- **factorul natural de hidratare (NMF: natural moisturizing factor)** Acesta este un complex de substanțe, între care: AA, uree, amoniac, acid uric, acid 2-pirolidon 5-carboxilic, glucozamină, lactați și oligoelemente. În cadrul acestor substanțe, ureea și acidul 2-pirolidon 5-carboxilic sunt considerate substanțe hidratante eficiente, iar din acest motiv ele se găsesc incluse în unele forme farmaceutice de uz cutanat, destinate hidratării.
- **ceramidele** au o eficiență demonstrată de hidratare epidermală, mai cu seamă pentru spațiul extracelular, prin polaritatea lor diferită: pol hidrofil, pol hidrofob. Este demonstrat faptul că, în unele boli dermatologice asociate cu uscăciunea cutanată, este scăzută – aproape absentă – ceramida C<sub>2</sub>. Experimental, aplicarea cutanată de precursori ai ceramidelor de tip sfingolipide (tetraaceti-sfingosină), determină creșterea nivelelor de ceramide în keratinocite, și implicit nivelul de hidratare epidermal. Produsele dermo-cosmetice de tip hidratant au inclus ceramide ori precursori de ceramide, ca și stimulatori ai sintezei endogene pentru acestea (alfa-hidroxiacizi).

La nivelul dermului, hidratarea este asigurată de **acidul hialuronic**. Scăderea semnificativă a acestuia în procesul de îmbătrânire cronologică și fotoindusă impune înlocuirea sa prin aplicații locale sau injecții. Marea sa capacitate higroscopică explică reținerea apei în matricea dermală.

În concluzie, **terapia hidratantă în cosmetologie** trebuie diferențiată, pe obiective și etape ale îmbătrânirii:

1. **prima etapă de hidratare**, debutează cel târziu în decada a 3-a de viață, când începe să devină evidentă deshidratarea epidermală. Această etapă impune:
  - stimulatori ai ciclului de viață al keratinocitului, pentru a conserva capacitatea acestora de sinteză de ceramide, de keratină, și a propriilor lor factori de creștere (agenți de peeling, tretinoin, fitoestrogeni),
  - ceramide, precursori de ceramide și stimulatori ai sintezei endogene de ceramide.

- Uree, ca agent hidratant, componentă fiziologică a NMF.

**2. a doua etapă de hidratare**, debutează cel târziu în decada a 4-a de viață. Această etapă impune:

- unii agenți ocluzivi, care să substituie filmul secreției sebacee,
- acid hialuronic, ca tratament local de substituție,
- fitoestrogeni, pentru consolidarea efectului de hidratare epidermală (a ciclului celular în epiderm, în măsură să sintetizeze ceramide). De fapt, hidratarea epidermală continuă să reprezinte o necesitate pe tot parcursul procesului de îmbătrânire cutanată.

În industria cosmetică, substanțele folosite ca agenți hidranți sunt, fie substanțe umidifiante (care înglobează și rețin apa), fie substanțe care refac bariera naturală antideshidratare a pielii. Acestea sunt:

- Butilen glicolul, o substanță umidifiantă, cu proprietăți vâscoase,
- Propilen glicolul, este un vehicul, solvent și umidifiant al pielii
- Glicerina, are proprietăți umectante și protectoare,
- Alfa-hidroxi acizii, în special acidul lactic – sunt stimulatori ai sintezei endogene de ceramide,
- Ceramidele, sunt hidranți fiziologici ai straturilor superioare epidermice,
- PCA și sărurile de sodiu ale acestuia. PCA este termenul cosmetic corespunzător pentru acidul 2-pyrrolidon 5-carboxilic, principalul component fiziologic al NMF,
- Ureea, este o componentă de bază a NMF, cu proprietăți hidratante, prin capacitatea sa higroscopică. În stare pură se prezintă sub formă de cristale transparente, fără miros. Se folosește ca agent hidratant, în concentrații 10%, mai cu seamă pentru hiperkeratinizări (psoriazis, ihtioze). În concentrații de 40% este un umectant al unghiilor, în tratamentul onicomicozelor, pentru creșterea biodisponibilității substanțelor medicamentoase în acest caz.
- Acidul hialuronic și sarea sa de sodiu, descrise anterior.

#### 4. Protecția antimicrobiană: microbismul pielii, sistemul imun al pielii, patologia imună cu manifestări cutanate

##### Microbismul pielii

Cel mai frecvent agent patogen al pielii este stafilococul. Acesta este un coc gram pozitiv, coagulazo-pozitiv, care crește cu ușurință pe mediile uzuale, unde dezvoltă colonii de tipul: auriu, alb și citrin. Stafilococul auriu produce și elimină numeroase toxine și enzime microbiene, prin care își manifestă virulența :

- catalaza, a cărei producție se corelează direct cu patogenitatea,
- coagulaza, interacționează cu fibrinogenul și determină activarea complementului,
- hialuronidaza, determină hidrolizarea acizilor hialuronici din matricea extracelulară a dermului,
- beta-lactaminazele, cu rol în dezvoltarea rezistenței la antibiotice,
- alfa-toxina care atacă sfingolipidele din membranele celulare,
- beta-toxina care atacă țintit membranele eritrocitare, fibroblastice și leucocitare,
- gama-toxina, enzimă ce lizează eritrocitele,
- delta-toxina are acțiuni de rupere a membranelor celulare, printr-o acțiune detergent-like asupra lipidelor membranare,
- leucocidina, are acțiuni asupra fagocitelor, distrugându-le membrana,
- toxina TSST (toxic shock syndrome toxin),
- exfoliantina.

Patogenia infecțiilor stafilococice implică mai multe secvențe: adeziunea, invazia, chemotaxia polimorfonuclearelor neutrofile. Acest ultim proces este mediat de receptori specifici. Manifestările clinice ale stafilococului în dermatologie sunt: foliculitele superficiale și profunde, perifoliculitele (furunculul), ca și stafilocociile glandelor sudoripare: hidrosadenita și abcese multiple ale sugarilor.

Pe lângă aceste mecanisme de bază ale manifestării virulenței bacteriene, stafilococul auriu deține și alte mecanisme de agresiune / invazie:

- **Moleculele aderării.** Stafilococul auriu aderă la keratinocitele stratului spinos, granulos și mai cu seamă la cel cornos. Straturile superficiale pot lega un număr dublu de bacterii comparativ cu cele profunde. Molecula de adeziune pentru stafilococul auriu este acidul teihonic, componentă majoritară a peretelui acestui microorganism. Din partea macroorganismului infectat, fibronectina funcționează ca receptor pentru stafilococ.
- **Dezvoltarea rezistenței față de antibiotice.** Expunerea necontrolată a microorganismelor la antibiotice generează fenomene de rezistență antibiotică, prin selecție fenotipică de tulpini microbiene rezistente la antibiotic. Mecanismul

producerii acestui fenomen este genetico-enzimatic, practic de sinteză a unor enzime care pot anihila antibioticul, prin mutații în cromozomul bacterian. Cel mai des utilizat model de rezistență adoptat de bacterii este cel beta-lactamic, iar stafilococii aurei sunt dintre cei mai activi microbi care dezvoltă acest tip de rezistență. Pentru prevenția dezvoltării acestui fenomen este necesară respectarea corectă a indicațiilor antibioticelor, ca și a posologiei acestora, precum și, asocierea de la caz la caz, cu inhibitori ai enzimelor bacteriene (acid clavulanic).

### **Sistemul imun al pielii**

Pielea este un organ capabil să declanșeze un răspuns imun în fața agresiunii microbiene, virotice, toxice, alergizante, sau chiar să dezvolte mecanisme anticanceroase. Unii autori consideră că pielea deține un sistem imun propriu (SIP), a cărui celule au fost recent redefinite (1987). Acest sistem imun pare să fie mai vechi filogenetic decât sistemul imun specializat, reprezentând o linie de apărare suplimentară, dezvoltată ca urmare a impactului dintre piele și mediu. Acest sistem este răspunzător de reacțiile imune, uneori rapide și intense ale pielii (alergii, boli autoimune).

Ruperea echilibrului între apărare și agresiune declanșează pe de o parte infecția sau inflamația – dacă apărarea este inefficientă, pe de altă parte reacția alergică sau autoimună, dacă răspunsul imun este exagerat. Faptul că o serie de boli autoimune au răsunet pe piele (psoriazisul, lupusul eritematos sistemic, dermatomiozita) demonstrează că există efectori și mecanisme comune în aceste procese patologice.

### ***Competențe imune în epiderm***

- **Celula Langerhans (CL)**, considerată mult timp melanocit epuizat sau celulă neuroectodermală, este actualmente încadrată ca fiind o celulă de tip imun, variantă de leucocit, derivată din celulele medulare stem multipotente, cu rol de celulă APC (antigen presenting cell). Celulele imune specifice, limfocitele B și T vin în contact cu antigenul în cauză doar după ce acesta a fost prelucrat și prezentat de celulele prezentatoare de antigen (celulele APC).

Histologic, există două variante de celule Langerhans:

- o variantă situată în stratul spinos, bogată în lizozomi și cu numeroase prelungiri,
- o variantă situată în stratul bazal, cu citoplasma mai densă, cu mai puțini lizozomi și mai săracă în prelungiri.

Microscopia electronică a pus în evidență aspectul stelat al celulei, nucleul dens și granulațiile specifice: granulele Birbeck. Acestea din urmă sunt structuri în formă de bastonaș, de aproximativ 400 Å, dar cu rol încă neclarificat. Ciclul celular al CL este de 15 zile.

Celula prezintă receptori membranari pentru fracțiunea C3 a complementului, pentru regiunea Fc a IgG și IgE. Prezintă antigenele de membrană similare cu cele ale limfocitului T helper (CD<sub>4</sub> și CD<sub>6</sub>), precum și unele antigene ale sistemului major de histocompatibilitate. Celula a fost comparată cu o „capcană imunologică” (N. Maier), capabilă să preia antigene străine, să le prelucereze și să le prezinte ulterior limfocitului. Prin acest mecanism, celula intervine în prima linie de apărare imună.

Celula Langerhans este capabilă să elibereze și unele citokine, de tipul interleukinelor (IL-8 și IL-1). Ea poate fi inhibată de:

- corticoterapia locală, prin acțiunea sa de scădere reversibilă a markerilor de suprafață,
- radiațiile gamma, care produc o scădere numerică a CL,
- radiațiile UV, care scad atât numeric cât și funcțional activitatea CL.

- **Keratinocitele** sunt implicate în reacția imună prin sinteza specifică a unor citokine:

- proteina TGF  $\alpha$ , înrudită structural și funcțional cu EGF,
- IL-1, ce are acțiune citocidă, antitumorală, de activare a celulelor NK și de stimulare a limfocitelor T și B,
- IL-3, cu rol anti-apoptotic asupra mastocitului,
- IL-4, un important activator al limfocitului B, dar și cu rol în dezvoltarea blastilor T
- IL-6, un stimulator important al sintezei de imunoglobuline ca și un puternic activator al limfocitelor T și NK,
- IL-8, cu efect antiinflamator, dar și de comunicare celulară în diverse procese patologice,
- IL-10, cu efecte certe de inhibiție imună, de autolimitare a tendințelor la excese imune. În psoriazis este în cercetare terapia cu IL-10, un „corticoid” în familia citokinelor.

Keratinocitul activat este implicat în diverse procese, ca de exemplu:

- reglarea și migrarea celulelor inflamatorii (prin intermediul IL-1, IL-13);
- angiogeneză,
- cicatrizare cu reepitelizare (prin intermediul IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ );
- sinteza proteinelor matricei extracelulare (IL-1, TGF  $\beta$ ).

Keratinocitele activate prin secreția de citokine, de chimioreactanți, prin exprimarea antigenelor de suprafață, pot iniția sau favoriza o acumulare de leucocite în piele antrenând sau exacerband o reacție inflamatorie.

- **Melanocitele** produc o serie de substanțe cu competențe imune, molecule de tip chemochine.

### ***Competențe imune în derm***

- **Histiocitele.** Sunt celule care se transformă în macrofage. Acestea se comportă ca APC, dar au și rol de fagocite. Macrofagul este o celulă cu un mare potențial secretor pentru unele proteine implicate în inflamație:

- enzime precum: elastază, collagenază, enzime lizozomale,
- lizozim și fibronectină,
- interferon alfa și beta,
- unele componente ale complementului (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>),
- unele interleukine: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10,
- derivați ai acidului arahidonic.

- **Mastocitele.** Sunt celule cu rol în reacțiile imunologice de tip anafilactic (reacția de hipersensibilitate de tip 1), care prin degranulare eliberează mediatori chimici (histamină, serotonină), care întrețin și amplifică reacția. Intervenția acestui mecanism are loc dacă IgE se fixează pe mastocit.

- **Fibroblaștii** dețin multiple roluri în apărarea imună:

- evidente competențe de fagocite, cel puțin pentru collagenul agregat,
- reprezintă principala sursă de interferon beta, interferon cu rol antiviral și antitumoral,
- produc IL-1, IL-6 și IL-8.

În plus față de toate aceste competențe celulare, specifice, există unii factori conjuncturali, favorabili pentru apărarea imună la nivelul organului cutanat:

- existența coloniilor de microorganisme saprofite, care împiedică competitiv dezvoltarea bacteriilor patogene,
- secreția sudorală acidă care reprezintă un mediu impropriu dezvoltării microbilor,
- existența imunoglobulinelor de suprafață (IgG, IgA), eliberate pe piele de secreția sudorală.
- fibronectina din derm, prin capacitatea sa de captare a unor celule țintă și a unor antigene străine.

## Patologia imună cu manifestări cutanate

### *Deficite imune cu manifestări cutanate*

Diversele deficite ale sistemului imun se manifestă prin infecții cutanate recurente, frecvent cu agenți piogenici. În fața unei infecții cutanate repetate, mai presus decât instituirea antibioterapiei, va trebui să se situeze depistarea și corectarea deficitului imun.

#### **Deficite imune genetice de imunitate nespecifică, cu manifestări cutanate:**

- **Boala cronică granulomatoasă.** Defectul genetic este foarte rar exprimat (1 : 500.000 indivizi). Manifestarea este apariția de granuloame subcutanate și sistemice, cu limfocite, macrofage, CL.. Agentul patogen incriminat de regulă este *Stafilococul aureus*, dar sunt prezenți și unii germeni gram negativi. Anomalia privește sinteza NADPH-oxidazei, prima enzimă dintr-un lanț de reacții ce formează metaboliți puternic reactivi ai oxigenului, necesari procesului fagocitozei. Defectul afectează deci prima etapă a apărării imune, fagocitoza.
- **Defecte ale unor fracțiuni de complement.** Deficitul genetic al fracțiilor incipiente ale cascadei complementului : C<sub>1q</sub>, C<sub>1r</sub>, C<sub>1s</sub>, C<sub>2</sub> și C<sub>4</sub> se manifestă prin deficite imune importante și cu infecții cutanate, de regulă cu agenți piogeni.

#### **Deficite imune genetice de imunitate specifică, cu manifestări cutanate:**

- **Sindromul di George.** Este un deficit de limfocite T asociat cu absența congenitală a timusului. Boala se asociază și cu alte deficiențe: malformații de cord, absența paratiroidelor, ș.a. Numeric limfocitele sunt bine reprezentate, dar lipsesc total limfocitele T.
- **Deficiența de IgA** este cea mai comună imunodeficiență primară dintre cele raportate pentru Europa. Se manifestă clinic cu multiple infecții repetate, la nivel cutanat dar și sistemic, dar defectul genetic poate avea numeroase variante, din cauza faptului că, pentru fiecare domeniu al IgA există o altă codificare genetică.
- **A gammaglobulinemia X-likată** este de asemeni o deficiență de sinteză a imunoglobulinelor, manifestată clinic printr-o serie de infecții repetate, cutanate și generalizate.
- **Hipogammaglobulinemia tranzitorie** reprezintă deficitul tranzitor, manifestat imediat după naștere al capacității sugarului de sinteză de Ig. Boala se remediază în timp, dar în perioada deficitului există terenul propice pentru infecții repetate, cutanate și extracutanate.

Există și o serie de imunodeficiențe dobândite, care sunt mai mult sau mai puțin tranzitorii și care au ca primă manifestare clinică infecția cutanată. Între acestea se citează:

- sindromul asteniei cronice infecțioase, sindrom apărut după infecții virotice grave (cu virusurile Hepatitic, Ebstein Barr, ș.a.), care epuizează sistemul imun,
- medicația cu citostatice sau cu cloramfenicol,
- procesele canceroase, prin sufocarea liniilor celulare normale de către celulele canceroase, în cadrul măduvei hematopoetice,
- expunerea la radiațiile ionizante, X sau chiar UV
- infecția HIV.

## **Excese imune cu manifestări cutanate**

### **Reacții de hipersensibilitate manifestate în dermatologie**

#### **Reacția de hipersensibilitate de tip I.**

Hipersensibilitatea de tip I este cea mai frecventă reacție imună manifestată în piele. Numită și alergie, sau reacția anafilactică, poate lua multiple forme clinice cutanate: urticarie de diverse forme și etiologii sau edem Quinke.

- **Factorii favorizanți** ai hipersensibilității de tip I sunt reprezentați de terenul genetic predispozant. Există o agregare familială a pacienților cu fenomene de tip anafilactic.

- **Factorii determinanți** sunt alergenii, substanțe străine, care pentru majoritatea populației sunt substanțe nenocive, au capacități imunogene pentru indivizii cu predispoziție. Alergenii pot fi:

- de contact: solvenți, lână, lanolină, conservanți din produsele cosmetice,
- pneumoalergenii: acarienii din praful de casă, polenul, mucegaiuri, descuamația umană și animală,
- factori alimentari: ouă, lactate, castraveți, portocale, nuci alune, ciocolată, căpsuni, crustacee,
- contactul cu anumite plante: urzica
- unele medicamente: aspirina, indometacin, morfină, codeina, dextran. Substanțe de contrast utilizate în radiologie,
- alergenii de origine parazitară: oxiurază, lambliază.

- **Factori precipitanți.** Unii factori de mediu exacerbează fenomenele alergice: sarcina, ciclul menstrual, agenți infecțioși, frigul sau radiația solară.

**Mecanismul de acțiune.** La primul contact antigenic cu alergenul sensibilizant se produce sinteza de anticorpi specifici din clasa IgE (reagine). Procesul este stimulat de IL-4, eliberată de limfocitul T helper. Acești anticorpi sunt citofili, se fixează prin terminația Fc pe membrana mastocitelor.

La al doilea contact antigenic cu alergenul în cauză, alergenul se fixează pe terminația Fab a IgE fixat pe mastocit. În urma acestei interacțiuni are loc degranularea mastocitară, cu devărsarea mediatorilor primari ai reacției anafilactice, în primul rând histamina, responsabilă de senzația pruriginoasă ce va apare. În secvența următoare vor fi sintetizați și eliberați mediatorii secundari ai reacției anafilactice: lecotrienele B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> și D<sub>4</sub>, prostaglandine, tromboxani și unele citokine (IL-4, IL-5).

Manifestarea cea mai frecventă este urticaria, exprimată clinic prin papule intens pruriginoase, cu caracter tranzitor. Există și manifestări urticariene mai aparte: urticaria colinergică (prin variații mari de temperatură), urticaria la frig, urticaria actinică (la expunerea la soare).

### **Reacția de hipersensibilitate de tip II.**

Citotoxicitatea anticorpodependentă este prezentă în patologia dermatologică doar în generarea unor boli autoimune, cum ar fi pemfigusul bulos. Immunoglobulinele implicate sunt de tip IgG sau IgM, provenite din limfocitele spațiului intercelular al dermului. Participarea complementului este obligatorie, mai cu seamă formarea complexului citotoxic C<sub>5b6789</sub>. Antigenul care va fi distrus este unul endogen (mecanismul generează fenomen autoimun), și anume desmogleinele din structurile de adeziune ale keratinocitului bazal. În această situație va fi distrusă o proteină de legătură din joncțiunea dermo-epidermică, va apărea un clivaj dermo-epidermal, iar umplerea acestuia cu transudat plasmatic va genera leziunea de tip bulă.

### **Reacția de hipersensibilitate de tip III.**

Reacția cu complexe imune circulante este prezentă în patologia dermatologică doar ca reacție de însoțire a fenomenelor autoimune din unele colagenoze.

### **Reacția de hipersensibilitate de tip IV.**

Reacția de hipersensibilitate de tip întârziat este mecanismul patogenetic al dermatitei atopice (eczema de contact), dar și a unor reacții de fotosensibilizare. Procesul este mediat prin intermediul limfocitelor T citotoxice, care eliberează limfokine, cu acțiune pe celula țintă. În prima secvență antigenul ajuns în piele este prelucrat de o celulă APC, care declanșează răspunsul imun, eliberând IL-1. Antigenul este în continuare prezentat limfocitului T helper, care eliberează IL-2. Ca urmare, limfocitele sunt sensibilizate specific, urmând să prolifereze și să secrete citokine (IL-2, gamma-interferon), cu efect distructiv asupra celulelor țintă.

Antigenele declanșante pentru dermatitele de contact pot fi:

- medicamentoase:
  - antiseptice, amoniu cuaternar,
  - antibiotice: penicilina, streptomicina, sulfamide, neomicina,
  - xilina și xilocaina,

- fenotiazide,
- aditivi: propilenglicol, lanolină, unii coloranți,
- plante:
  - ingrediente: unele compositae, iedera, primula, vanilie, lavandă,
  - legume: ceapa, usturoiul, tomatele,
  - fructe: citrice.
- materiale industriale:
  - cauciucul, cleiuri sintetice.
- produse cosmetice:
  - unii coloranți de păr, parfumuri.

### **Boli autoimune cu manifestare cutanată**

Pierderea toleranței față de structurile proprii cu producerea de autoanticorpi îndreptați împotriva acestora reprezintă mecanismul fundamental al bolilor autoimune.

**Terenul genetic predispozant.** Există o anumită agregare familială pentru bolile autoimune, fără a exista o certitudine legată de vreo genă implicată. De asemeni, poate fi pusă în evidență o anumită configurație HLA, mai frecventă în anumite boli autoimune:

|                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| HLA B <sub>27</sub> | psoroazis artropatic, |
| HLA B <sub>14</sub> | dermatomiozita,       |
| HLA B <sub>8</sub>  | LES.                  |

Unele deficite genetice de complement pot fi și ele corelate cu imunogenetica unor boli autoimune:

|                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| Deficitul de fracțiune C <sub>2</sub> | asociere cu dermatomiozita, |
| Deficitul de fracțiune C <sub>4</sub> | asociere cu LES.            |

Totuși, este încă necunoscut dacă deficitul de complement generează terenul predispozant, sau invers, boala autoimună epuizează unele fracțiuni de complement.

**Mecanismul general de producere** este comun cu al altor boli de tip autoimun, iar un rol important îl joacă procesele:

- **Producerea de autoanticorpi împotriva structurilor proprii**, ca de exemplu:
  - Anti-colagen, în unele colagenoze,
  - Anti-nucleolari, în lupus eritematos diseminat,
  - Anti-desmogleină, în pemfigusul bulos.
- **Pierderea selfului la nivel cutanat** se poate produce prin alterări ale structurilor proprii datorită expunerii la UV. O oarecare modificare structurală

poate fi suficientă pentru a schimba structura spațială a moleculei în cauză, suficient de mult pentru a fi recunoscută de sistemul imun ca fiind “non-self”.

**Factori precipitanți** care pot declanșa mecanisme autoimune sunt:

- radiațiile UV, prin faptul că ele stimulează eliberarea în exces a unor citokine epidermice și dermice,
- factori virali și microbieni, pentru că pot declanșa reacții antigenice încrucișate,
- factori hormonal: sarcina și ciclul menstrual agravează considerabil manifestările din boala lupică,
- factori psihici exacerbează procesele autoimune în lupus, vitiligo (există o teorie autoimună a acestei boli), psoriazis.

## **5. Protecția mecanică și chimică a pielii**

### **Protecția mecanică**

Pielea rezistă la unele suprasolicitări mecanice (presiune, tensiune, forfecare, șocuri traumatiche) grație unor structuri din componența sa:

- continuitatea și adeziunea straturilor celulare în epiderm (datorate desmozomilor și ceramidelor),
- coeziunea strânsă între derm și epiderm, la nivel de joncțiune dermo-epidermică, datorată hemidesmozomilor și a fibrelor de ancoraj,
- fibrele de collagen din derm, care conferă o rezistență mare la tracțiune,
- fibrele elastice, care conferă rezistență la întindere
- adipocitele din hipoderm, ce pot amortiza unele șocuri traumatiche.

### **Protecția chimică**

Unele substanțe chimice, acizi și baze organice, pot fi neutralizate la nivelul pielii datorită unor structuri, între care:

- filmul hidrolipidic de suprafață, deoarece el creează o manta acidă ce poate neutraliza substanțe slab alcaline,
- keratina care este o proteină foarte slab permeabilă pentru apă, rezistentă la atacul substanțelor alcaline și slab acide,
- membrana bazală (joncțiunea dermo-epidermică), pentru că este o structură fibrilară, greu penetrabilă și greu solubilă,
- dermul, deoarece reprezintă un gel greu solubil pentru diverse substanțe străine.

## Capitolul 4

### Îmbătrânirea cutanată: aspecte patogenice și de terapie farmaceutică dermato-cosmetică

Îmbătrânirea organului cutanat este un ansamblu de modificări histologice și funcționale, cu consecințe în plan clinic, care deține două componente:

- una intrinsecă – îmbătrânirea cronologică, ce evoluează în paralel cu procesul general de îmbătrânire al organismului,
- una extrinsecă, ce ține de factorii externi. În cadrul acesteia din urmă, fotoîmbătrânirea (îmbătrânirea generată de radiațiile UV) este cea mai importantă. Cele două tipuri de îmbătrâniri evoluează uneori în paralel, concomitent, dar fotoîmbătrânirea poate să devanseze sau să grăbească procesul natural, fiziologic, de îmbătrânire cronologică.

#### 4. 1. Procesul imbatranirii cutanate

##### Îmbătrânirea cronologică a organului cutanat

Îmbătrânirea intrinsecă a pielii este un proces fiziologic, ce se derulează în contextul general al îmbătrânirii organismului. Longevitatea și speranța medie de viață este o caracteristică de specie. Observația aparține lui Russell Wallace, colaborator al lui Darwin, în cadrul teoriei evoluționismului. În acest context se poate afirma că specia umană are ca speranță de viață puțin peste 100 de ani, sau chiar 120 ani.

Există unele **mecanisme de îmbătrânire generale**, care afectează în timp toate organele. Între aceste mecanisme se citează:

- **instalarea menopauzei la femeie și a declinului androgenic la bărbat**, ceea ce va duce la scăderea drastică a stimulării organelor estrogen-dependente, respectiv a celor androgen-dependente. În acest context pot să apară atrofii musculare (sarcopenia vârstnicului), un raport *anabolism / catabolism* în favoarea catabolismului, ca și pierderi de troficitate ale pielii (prin scăderea secreției sebacee – efect al hipoandrogenismului și prin scăderea replicării keratinocitelor – efect al hipoestrogenismului).

- **pierderea controlului reglator pentru ciclurile celulare.** Ritmul reînnoirii celulare devine mai scăzut; apare fenomenul de apoptoză aberantă și abuzivă în majoritatea organelor, rezultând de aici depopulări celulare în diverse organe.
- **diviziuni celulare aberante,**
- **bilanț al sintezelor proteice și glicoproteice negativ.** Ritmul degradării depășește ritmul sintezelor, în cazul colagenului, al glicozaminoglicanilor, al structurilor de apărare, al imunoglobulinelor, al diverșilor factori de creștere, echipament enzimatic antiradicalic, etc. Astfel vor fi afectate propriile bariere de protecție și propriile mecanisme reglatorii.
- **glicozilarea (reacția Mailand sau glicozilarea non-enzimatică).** Glucidele reduse rezultate din procese catabolice se atașează proteinelor, în mod non-enzimatic. Atașarea are loc la capatul amino-liber al lizinei sau argininei. Astfel colagenul din derm sau din pereții arteriali devine rigid.
- **scăderea cantității totale de apă din organism,** se va răsfrânge și asupra organului cutanat, care oricum, este organul cel mai expus la deshidratare.

Concomitent cu aceste procese care afectează în egală măsură organismul, există unele procese ireversibile, care se derulează în organul cutanat, și care în ansamblu, descriu, ceea ce se numește ***agingul pielii***.

- pierderea protecției dată de secreția sebacee, prin diminuarea importantă a stimulării sebocitelor de către androgenii circulanți. Acest proces va duce la deshidratare marcată, cu descuamări, uscăciune tegumentară și cu instalarea rigidității cutanate și a ridurilor.
- atrofie epidermală, mai cu seamă a stratului cornos, având drept cauze:
  - fenomenul general de apoptoză abuzivă,
  - înnoire relulară deficitară, prin lipsa stimulării datorate estrogenilor și a deficitului de factori de creștere,
  - un număr mai mic de celule stem, capabile să se diferențieze și să se multiplice, în stratul bazal al epidermului.
- **deteriorări cantitative și calitative ale colagenului și a elastinei, în derm.** Colagenul suferă nu doar cantitativ, printr-un bilanț negativ al sintezei sale, dar și calitativ, prin mecanisme complexe:

- deshidratarea globală din derm atrage pierderea de grupări -OH din structura collagenului; astfel tot mai multe resturi de aminoacizi vor forma alte legături spațiale, în general punți de hidrogen, ceea ce va contribui la rigidizarea collagenului,
- glicozilarea collagenului: produși de catabolism glucidic, lipidic și proteic se atașează la macromolecula de collagen, rigidizând-o.
- scăderea collagenului de tip III, mai elastic, cu predominanța ulterioară a collagenului de tip I, mai rigid.

Deteriorarea rețelei de collagen și pierderea proprietăților elastice datorate elastinei și collagenului, reprezintă cele mai importante cauze pentru instalarea laxității tegumentare și ulterior a ridurilor.

- **pierderea importantă a conținutului de glicozaminoglicani (în special de acid hialuronic) din derm.** Aceasta este una dintre cele mai semnificative modificări în privința funcționalității dermului, și a pielii în general. Modificarea este cauzată de bilanțul negativ al sintezelor generale în diverse tipuri celulare (fibroblast) și are drept consecință deshidratarea masivă a dermului. Ca urmare, ridurile devin mai vizibile, dermul se subțiază, collagenul devine mai rigid, iar schimburile de substanțe în derm încetinesc.
- **este redusă funcția de apărare imună,** datorită unor ritmuri mai lente în sinteza de imunoglobuline și de interferon de către fibroblast, de interleukine de către keratinocit, și prin depopularea în celule Langerhans.
- **sistemul de capilare din derm devine mai rigid,** prin pierderea collagenului din pereții capilari. Acesta este punctul de plecare pentru instalarea cuperozei.
- **alterări ale funcției melanocitului,** cu depigmentări ale părului și ale pielii. Paradoxal, tenul îmbătrânit poate prezenta și hiperpigmentări (pigmentații senile).
- **scăderea capacității de sinteză de vitamină D și de retinoizi naturali,** în hipoderm, pornind de la precursorii acestora. Deficitul de sinteză a acestor vitamine va avea consecințe clinice atât pe organul cutanat, cât și sistemic..

## 2. Îmbătrânirea extrinsecă a organului cutanat

Îmbătrânirea extrinsecă este cauzată de factori externi, între care radiațiile UV, poluare, fumat, stres, adică factori care agresează pielea prin formare de radicali liberi toxici.

Dintre toate cauzele, cea mai importantă este reprezentată de radiația UV, care produce fotoîmbătrânire (fotoaging). Din acest motiv, în unele tratate de dermatologie se pune semnul de egalitate între agingul extrinsec și fotoaging.

Faptul că radiațiile solare induc îmbătrânire (fotoaging sau îmbătrânire actinică) este o realitate sesizată pe criterii clinice, iar simpla comparație între fața internă și cea externă a antebrațului la persoane aflate la vârsta a doua, este o mărturie evidentă.

Principalul mecanism patogenic, care induce ulterior alte efecte histo-funcționale este fenomenul de stres oxidativ, indus de radiațiile ultraviolete. Împotriva radiaților UV și a stresului oxidativ pielea deține enzime neutralizante, dar cu înaintarea în vârstă acest echipament enzimatic devine insuficient.

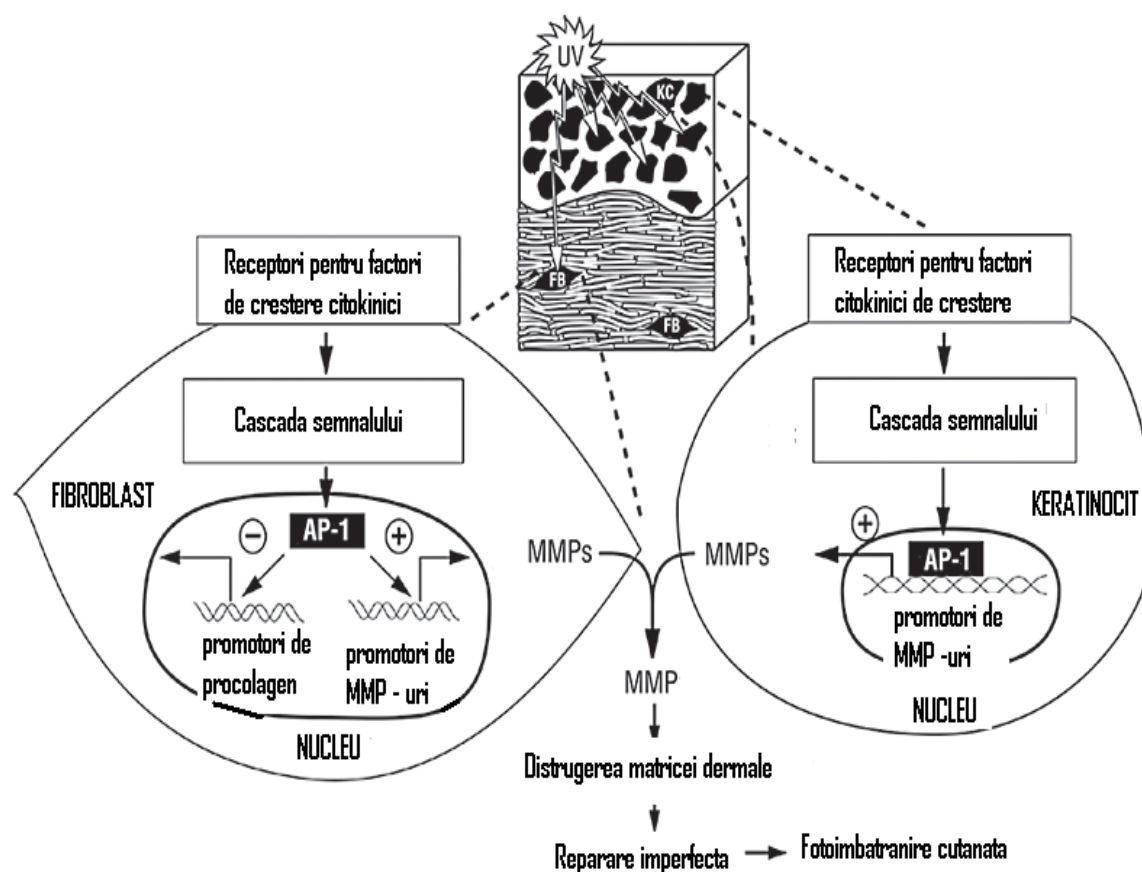


Fig.31 Mecanismul distrucției matricei dermale în fotoaging

Stresul oxidativ induce radicali liberi toxici, care, pe lângă efectul de imunodepresie și cel de potențial carcinogenetic, produc sinteză excesivă de metaloproteinaze matriceale (un grup de enzime notate MMP). Acestea fac parte din familia de metaloendopeptidaze zinc-dependente. Pentru derm cele mai importante sunt collagenazele 1 și 3 (MMP-1 și MMP-13;

acestea degradează colagenul) și elastazele A și B (MMP-2 și MMP-14; acestea degradează elastina). Aceste enzime sunt sintetizate excesiv de către fibroblastul aflat sub efectul radicalilor liberi.

Creșterea acestor enzime devine critică pentru degradarea excesivă a rețelei de colagen, ceea ce constituie punctul de plecare pentru pierderea elasticității, a fermității pielii și pentru formarea de riduri. Cele mai frecvente riduri sunt: șanțul nazo-genian, ridurile din regiunea ochilor, ridurile intersprâncenoase, ridurile perilabiale și ridurile frontale.

Aspectele histologice și clinice ale îmbătrânirii cronoinduse și a celei fotoinduse sunt prezentate comparativ în tabelul următor.

*Tabel 4. Comparatie intre crono- si fotoimbatranire*

| Aspect urmărit               | Îmbătrânire cronologică                                            | Fotoîmbătrânire                                                              |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Regiune anatomică            | Regiuni solicitate prin contracția repetată a musculaturii mimicii | Regiuni mai expuse la soare, față, decolteu, regiunea externă a antebrațelor |
| Aspect clinic                | Pierdere de elasticitate, riduri de expresie                       | Riduri, de regulă adânci, Pielea este hipertrofiată                          |
| Suprafața cutanată           | Se menține cadrulajul normal tegumentar                            | Devine progresiv rugos și cu riduri numeroase                                |
| Gradul de hidratare          | Deshidratare                                                       | Deshidratare                                                                 |
| Secreția sebacee             | Crește în pubertate apoi are loc declinul                          | Crește în pubertate apoi are loc declinul                                    |
| Rata de proliferare celulară | Mai mică decât normal                                              | Uneori, mai mare decât normal (risc de proliferare malignă)                  |
| Joncțiunea dermo-epidermică  | Îngroșare modestă a laminei densa                                  | Îngroșare excesivă a laminei densa                                           |
| Elastina în derm             | Elastoliză, pierdere a fibrelor elastice                           | Pierdere marcată a fibrelor elastice                                         |
| Colagenul în derm            | Dezorganizare moderată a rețelei de colagen                        | Dezorganizare excesivă a rețelei de colagen                                  |
| Microvascularizația          | Arhitectură normală                                                | Depozit de material în pereții capilari                                      |
| Celule de tip inflamator     | Nu sunt semne de inflamație                                        | Perivenular există infiltrate limfocitare.                                   |

### **Îmbătrânirea cutanată extrinsecă indusă de fumat**

Fumatul poate deteriora structurile cutanate, în sensul inducerii de fenomene de tipul îmbătrânirii precoc, prin mecanisme diverse, între care următoarele :

- Scăderea fluxului sanguin capilar, ceea ce restricționează aportul de nutrimente (glucoza, oxigen)
- Creșterea eliberării de enzime de tip MMP, capabile să distrugă rețeaua de collagen a dermului
- Scăderea depozitelor de vitamina A din piele,
- Scăderea absorbției vitaminei C, implicit scăderea capacității antioxidante
- Inducerea de radicali liberi toxici.

Pe lângă îmbătrânire prematură, fumatul favorizează apariția și altor disfuncții cutanate: scăderea capacității de vindecare a rănilor, carcinomul cu celule scuamoase, melanomul, acnee, psoriazis, alopecie.

**Semnele clinice ale îmbătrânirii cutanate generate de fumat sunt:**

- Scăderea tonusului și a elasticității pielii,
- Discromii,
- Ridurile specifice:
  - induse de deprecierea rețelei de collagen, prin eliberarea excesivă de enzime de tip MMP
  - favorizate de mimica specifică a fumătorului (în jurul gurii și a ochilor)

## **4. 2. Mijloace farmaceutice dermato-cosmetice antiaging**

### **2.1. Cosmeceutice eficiente în procesul de regenerare epidermală**

1. **EGF** este un viitor agent (ingredient) antiaging. Poate fi obținut în culturi de keratinocite.
2. **Estrogenii**, dar mai cu seamă fitoestrogenii stimulează replicarea keratinocitelor. Keratinocitele prezintă receptori pentru estrogeni, responsabili de diferențierea și multiplicarea acestor celule
3. **Citokine existente în extractele de alge** (algele albastre, fam. Cyanophyceae), ex. linia de produse BIOphycée (laborator Pierre Fabre).
4. **Extractele de muguri foliari (extracte din țesuturi meristemice)**, esențiale prin conținutul acestora în factori celulari de creștere (citokine, gibereline).

5. **Retinolul și tretinoinul este un reglator al ciclului de viață celular.** Din acest motiv, tretinoinul este considerat agent antiaging, aparent paradox față de acțiunea sa clasică de suprimare a secreției sebacee.
6. **Agenții de peeling chimic:** rezorcină, acid tricloracetic, acid glicolic, acid lactic etc.

## 2.2. Cosmeceutice hidratante la nivel epidermic și dermic

### Hidrarare epidermică:

- Ceramidele ca ingredient cosmetic, au efect hidratant epidermal, dar ridică mult prețul de cost al produsului. Din acest motiv sunt preferați stimulatorii sintezei de ceramide:
  - alfa-hidroxi acizii (acidul lactic, glicolic), pentru că ei stimulează direct acest proces,
  - acizii nesaturați din uleiurile vegetale; aceștia sunt indispensabili sintezei endogene de ceramide.

### Hidratare dermică:

Acidul hialuronic, mai penetrabil sub forma de hialuronat de sodiu.

## 2.3. Cosmeceutice colageno-formatoare

### *Extensina*

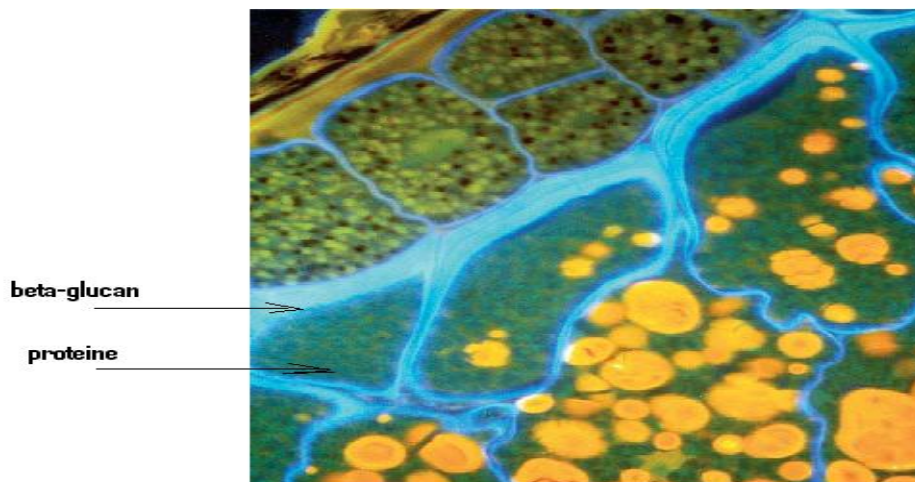
Extensina este o glicoproteină polimerică, cu o structură foarte asemanatoare collagenului, sintetizată exclusiv de regnul vegetal, și prezintă în unele țesuturi de susținere ale plantei. Este foarte abundentă în radacina de morcov, de unde a fost izolată și evaluată ca ingredient cosmetic de producătorul francez *Provital*. Având doar câțiva aminoacizi diferiți ca secvență față de collagenul uman de tip I, este cunoscută pe piața producătorilor de cosmeceutice sub denumirea de “colagen vegetal”. Totuși, datorită structurii moleculare mare, este controversată posibilitatea penetrării sa prin piele.

În studiile *in vitro*, are o activitate collagen-like, dar studiile sunt deocamdată monocentrice, ale producătorului Provital France.

### *Beta-glucanul*

Beta-glucanii reprezintă o familie de polizaharide constând din unitati de D-glucoză linkate prin legaturi beta. Carbonul linkat variaza în funcție de originea biologică a

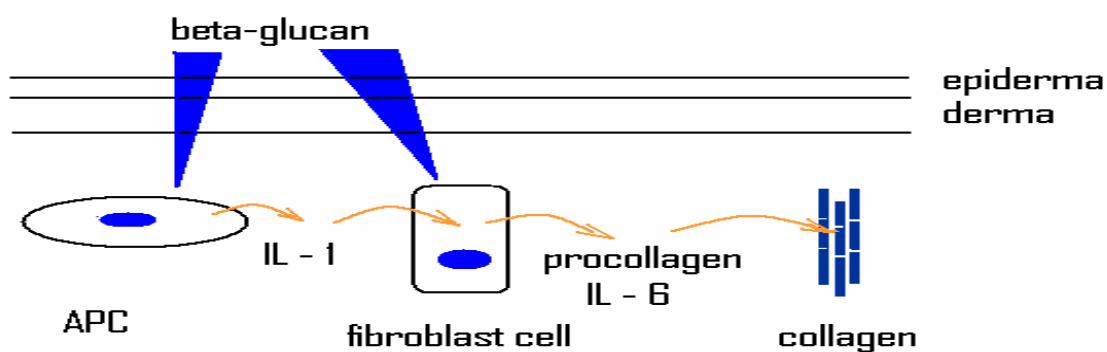
compușilor, beta-glucanii fiind componente majore ale peretelui celular al drojdiilor, fungilor, bacteriilor, algelor marine, precum și ale unor cereale, ca orezul, ovăzul, fiind parte a endospermului. Ținând cont de sursa naturală a beta-glucanilor, aceștia formează structuri ramificate distincte, de unde și funcțiile multiple ale acestora.



*Fig. 32 Secțiune prin samanta de orz, cu evidentiarea beta-glucanului*

Beta-glucanii au fost utilizați pentru prima dată ca substanțe imunostimulatorii, existând la ora actuală suplimente nutritive imunostimulante cu beta-glucan.

În dermato-cosmetologie, laboratoarele Shiseido au raportat pentru prima dată efectul antiidid al beta-glucanului, prin proprietatea lor de stimulare a sintezei de collagen.



*Fig.33 Ipoteza laboratorului Shiseido privind collagenogeneza indusa de beta-glucan, prin intermediul IL -1 si IL – 6*

În ipoteza laboratorului Shiseido, beta-glucanul acționează direct pe fibroblast, dar și indirect, pe APC (celule de tip antigen presentig cell). Această teorie este apropiată de primele indicii terapeutice ale beta-glucanilor, cele privind activitatea imunostimulatoare a acestora. Această din urmă proprietate are drept efectori nespecifici celulele de tip APC.

În natură beta-glucanii au linkaje și ramificații diferite, de unde rezultă și diferențe de proprietăți fizice, ca și de caracteristici biologice. În cadrul procesului de vindecare tisulară, beta-glucanii intervin în stimularea proliferării și migrării fibroblastelor.

Există studii recente privind rolul beta-glucanilor ca produs de nutriție hipocolesterolemiant și laxativ, efecte realizate strict prin mecanism fizico-chimic, de modificare a vâscozității mediului intern. Această proprietate reologică va putea deveni o pistă de cercetare în viitor, și pentru tehnologia farmaceutică.

### **Genisteina**

Genisteina este o izoflavonă cu structură chimică 4', 5, 7 – trihidroxiizoflavonă, având proprietăți estrogen-mimetice dar și estrogen-modulante, prin capacitatea sa de legare a receptorului estrogenic de tip beta (este o substanță de tip fitoestrogenic).

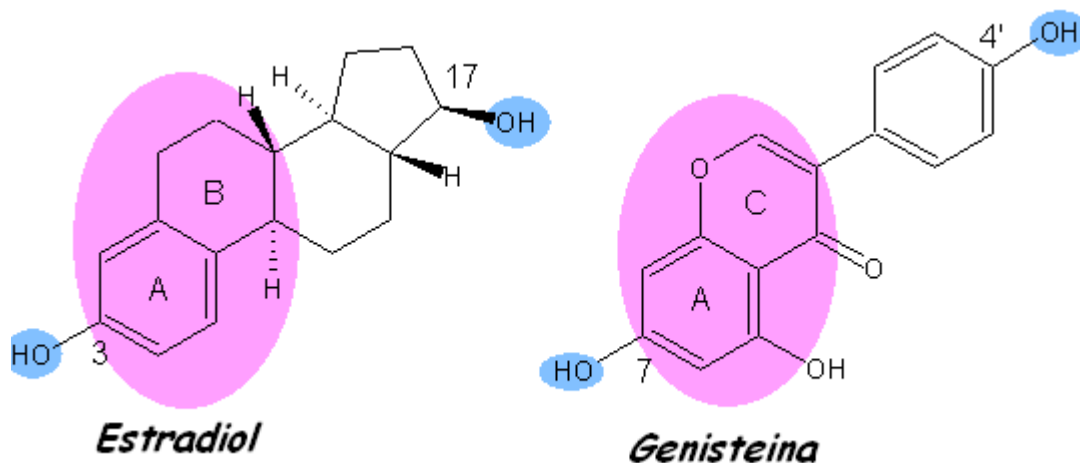


Fig. 34. Asemanarea dintre genisteina și estradiol, în ciuda faptului că nu are un nucleu steric

Genisteina este principala substanță izoflavonică din semințele de soia - *Glycine max*, (alături de daidzeina, gliciteina), dar și alte specii din familia *Fabaceae* conțin genisteină, explicând efectul estrogen-mimetic al acestora, ca și profilaxia unor cancere estrogen-dependente la populația asiatică, alimentată predominant cu soia (studii epidemiologice).

Substanța este în curs de evaluare farmacodinamică, pentru că are capacitatea de a inhiba tirozin-kinaza – enzimă atașată diversilor receptori de membrană, inclusiv receptorilor „factorilor de creștere”. Prin acest mecanism, substanța are și alte proprietăți benefice (în afara de cele estrogenice), favorabile în pre- și post-menopauză. În plus, și efectul sau antioxidant o recomandă ca substanță cosmeceutică.

În studiile pe modele animale, genisteina este o substanță mult discutată și evaluată pentru capacitatea sa de a reface rețeaua de collagen distrusă după expunerea la UV.

### ***Extractul de Punica granatum (rodie)***

La nivel empiric, încă din antichitate există evidențe privind rolul antiaging cutanat al extractului fructului de rodie. Cercetările actuale aduc dovezi experimentale *in vivo* și *in vitro*, pentru fracțiunile apoase preparate din coaja fructului și suc fermentat, precum și fracțiunile lipofile preparate din semințele de rodie.

Principalii constituenți bioactivi ai uleiului din semințe și ai extractului din pericarpul de rodie aflați în studiu pentru demonstrarea efectului colageno-formator (stimulator al fibroblastului) sunt:

|                          |                               |       |
|--------------------------|-------------------------------|-------|
| <i>Ulei din semințe:</i> | acizi grași (trigliceride)    | 88%   |
|                          | acizi grași (diacilgliceroli) | 7 %   |
|                          | acizi grași (fosfolipide)     | 3 %   |
|                          | acid punicic                  | 65%   |
|                          | acid linoleic                 | 7 %   |
|                          | acid docosanoic               | 1,3 % |
|                          | acid tetracosanoic            | 1,4%  |
|                          | campestrol                    | 0,1%  |
|                          | stigmasterol                  | 0,1 % |
|                          | beta-sitosterol               | 1 %   |
|                          | gama- tocoferol               | 1 %   |
|                          | 17 alfa-estradiol             | 0,3%  |

*Extractul de pericarp* conține punicalgin, punicalin, acid ellagic, acid galic, quercetina, luteolina, kemferol.

Studii actuale cu extract al semințelor de rodie pun în evidență modificări histologice de tip acid retinoic-like, de refacerea rețelei de collagen, în cultura de organ. În plus, studiile privind extractul de pericarp de rodie au relevat proliferări fibroblastice, a sintezei de procollagen tip I, și a producției de MMP-1 (enzima implicată în reînnoirea collagenului).

La aceste efecte se adaugă și potențialul antioxidant al extractelor fructului de rodie.

### **Alfa-hidroxiacizii în concentrații mari**

Alfa-hidroxiacizii (acidul lactic, acidul glicolic) și sărurile acestora sunt cunoscute pentru efectul lor hidratant și de peeling superficial (la concentrații scăzute), cât și pentru efectul de peeling profund (regenerare epidermală profundă – la concentrații mari, de 70 – 80%). În această ultimă situație, tehnica de peeling este realizată în cabinetele dermatologilor specialiști, fiind considerată o “dauna controlată”.

Cercetări recente demonstrează însă că peelingurile cu diverși acizi au efecte mai mult decât de regenerare epidermală; sunt semnalate și efecte benefice de reînnoire dermică. Fiind structuri polare, agenții de peeling penetrează cu ușurință în profunzimea pielii. La nivel dermic, efectul benefic presupune comunicare intercelulară prin citokinele proinflamatorii (IL – 1 alfa și IL – 6). Acestea sunt eliberate ca răspuns prompt la *dauna controlată* reprezentată de injuria chimică. Activarea acestor citokine declanșează două procese concomitente:

- stimularea fibroblastelor, în a sintetiza acid hialuronic și fibre de colagen,
- activarea enzimelor matriceale de tip MMP, pentru a liza colagenul uzat.

Prin aceste efecte complementare se asigură un turnover rapid al structurilor din derm, deci reînnoire și la acest nivel, fapt semnalat adeseori clinic (o mai bună elasticitate a pielii, un efect vizibil de lifting facial). Secvența fenomenelor dermice este reprezentată în fig. următoare.

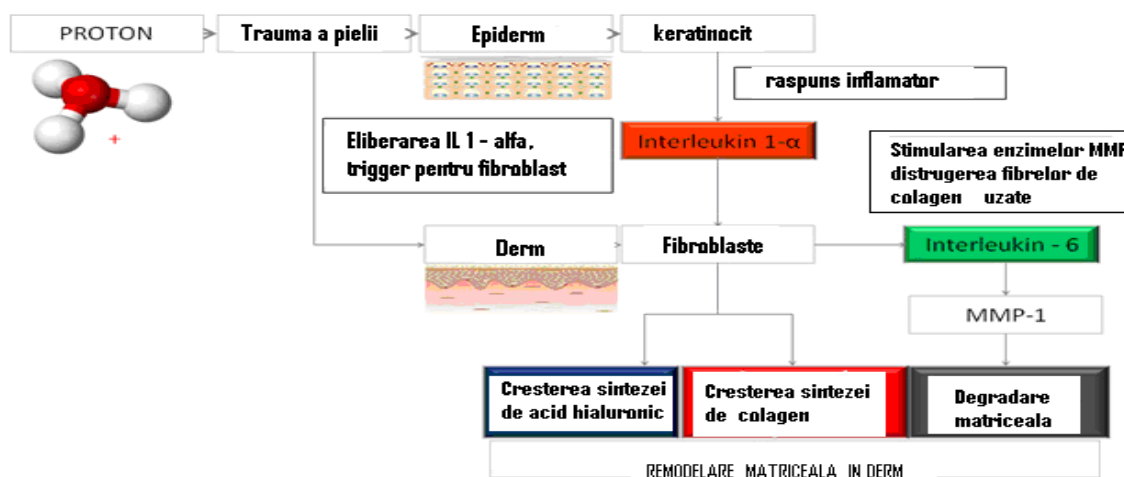


Fig 35. Secvența fenomenelor declanșate în derm de către injuria chimică controlată reprezentată de peelingul chimic

**Extractul de *Oenothera biennis* ca stimulator al colagenului de tip IV**

Stadiul actual al cunoștințelor despre utilizarea uleiului de *Oenothera biennis* în dermato-cosmetologie cuprinde următoarele efecte:

- efect terapeutic în dermatitele atopice, la administrarea orală,
- efect antioxidant, favorabil pentru diverse stări asociate cu patogenia radicalilor liberi, inclusiv în boli dermatologice,
- efect anticanceros, în studii experimentale, prin cel puțin două mecanisme:
  - fracția fenolică a acestui ulei poate induce apoptoza (moartea celulară fiziologică)
  - uleiul de *Oenothera biennis* blochează speciile active ale oxigenului, active în procesele tumorale,
- efect antiaging cutanat, de reducere a ridurilor fine, prin stimularea sintezei de collagen de tip IV, din jonctiunea dermo-epidermică.

### ***Hesperidina – un agent antiglicație (antirigidizare a collagenului)***

Procesul de glicație numit și reacția Maillard sau glicozilarea non-enzimatică este o reacție prin care glucidele reduse rezultate din procese catabolice se atașează proteinelor, în mod non-enzimatic. Atașarea are loc la capatul amino liber al lizinei sau argininei. Ca urmare a acestui proces collagenul din derm sau din pereții arteriali devine rigid (în general proteinele devin mai rigide).

Procesul face parte din multiplele mecanisme ale agingului intrinsec cutanat, iar eforturile de găsire a unor substanțe antiglicație au adus în prim plan hesperidina (o flavona) din pericarpul citricelor (strategie a laboratorului Pierre Fabre, care a introdus substanța, pentru prima oară în produsele anticelulitice, având ca indicație majoră: celulita fibroasă).

Hesperidina este cunoscută și pentru capacitatea sa antioxidantă, antiinflamatorie, sedativă, hipocolesterolemizantă.

*Alte substanțe collagenoformatoare sunt vitamina C și retinoizii naturali (de prima generație).*

### ***Peptidele de sinteză : TRYLAGEN®***

Cea mai recentă strategie de stimulare a creșterii endogene de collagen în derm, este găsirea de molecule relativ mici, de tip peptide, care să penetreze cu ușurință în derm, să își păstreze stabilitatea și să exercite o acțiune specifică.

În această direcție se încadrează laboratoarele LIPOTEC Barcelona, care au ca brevet de invenție un complex de molecule relativ mici, stimulatoare pentru fibroblast, înglobate sub denumirea TRYLAGEN®.

Studiile eficiență sunt deocamdată monocentrice, efectuate de laboratorul însuși. Conform datelor furnizate de acest laborator, Trylagenul se prezintă ca o soluție hidrosolubilă, cu următoarea compoziție:

|        |                                               |
|--------|-----------------------------------------------|
| 12.5 % | extract fermentat de <i>Pseudoalteromonas</i> |
| 1.86 % | hidrolizat proteic de soia                    |
| 0.04 % | Tripeptide-10 + Citrulin                      |
| 0.01 % | Tripeptide-1                                  |

Studiile *in vitro* realizate de laboratoarele LIPOTEC® au demonstrat că Trylagenul stimulează producerea de collagen de tip I, III și IV, și reorganizează fibrele de collagen

Fără a avea deocamdată o susținere multicentrică în literatura de specialitate, studiile Lipotec relevă și proprietatea de inhibiție a enzimelor de tip MMP, implicate în avansarea distrucției de collagen în fotoîmbătrânirea cutanată.

În plus, studiile *in vivo* ale laboratoarelor LIPOTEC pun în evidență și efectul de reducere a reliefului cutanat dat de ridurile crono-induse, pe voluntari sănătoși.

## 2.4. Antioxidanți

Cei mai activi antioxidanți de uz cutanat sunt :

- Vitaminele E și C
- Beta-carotenul și acidul *all trans retinoic*
- Coenzima Q10 (ubiquinona)
- Flavonele și izoflavonele
- Zincul și seleniul
- Glutathionul
- Licopenul
- Catechinele (substanțe antioxidante din vinul roșu)

Este în studiu obținerea unei superoxid-dismutaze modificate, ca ingredient cosmetic, antioxidant și implicit antiaging. În afară de agenții antioxidanți, pentru eliminarea riscului producerii de radicali liberi toxici, se recomandă folosirea de flitre și ecrane solare.

## 2.5. Cosmeceutice active botox-like

Cea mai recentă direcție de cercetare dermatologică în cadrul terapiei antiaging, este aceea de găsire a unor substanțe care să prezinte proprietăți decontractante musculare și totodată să beneficieze de o bună penetrabilitate cutanată.

Aceste substanțe ar trebui să blocheze sinapsa neuro-musculară la nivelul mușchilor mimicii și astfel să reducă ridurile de expresie. Astfel, substanțele respective ar putea avea - la administrarea directă pe piele, după un timp, prin cumulare în derm la nivel de terminațiuni nervoase - efectul injecției cu toxină botulinică. Totodată, ar prezenta avantajul unei administrări facile și accesibile. Astfel de molecule se află în studiu, iar evidențe terapeutice au fost raportate pentru **argirelina**.

**Argirelina®** este un 8-Acetil hexapeptid, substanță cosmeceutică de tip polipeptidic care blochează sinapsa neuromusculară, pentru a “paraliza” mușchii mimicii, printr-un model botox-like.

Substanța constituie brevetul de invenție al laboratorului **Lipotec** Spania dar actualmente este distribuită pe piața laboratoarelor de producție dermo-cosmetice ca moleculă activă antiaging, de uz cutanat.

Argirelina este citată în studiile de specialitate ca fiind un cosmeceutic de tip **peptide active botox-like**. În aceasta categorie de peptide, laboratoarele Lipotec mai au, la nivel de cercetare, încă un peptid (Leucophasyl®), având un mecanism intracelular diferit de al argirelinei.

- -

O sistematizare peptidelor cosmeceutice active a fost realizată de Lijuan Zhang și colab. (Helix BioMedix USA) și publicată în 2009. În conformitate cu studiul acestora, peptidele de sinteză active la nivel cutanat sunt:

- |                                                                           |                  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|
| - pentapeptid -3 Botox like, inhibitor al encefalinelor :                 | Leucophasyl,     |
| - acetil hexapeptide 3 (sau 8) Botox like, inhibitor de catecolamine:     | Argireline,      |
| - Hexapeptid – 10, crește proliferarea celulară și laminina V:            | Laminina         |
| - Palmitoyl tripeptide-5, crește sinteza de collagen via TGFβ             | Thrombospondin I |
| - Oligopeptide-20 MMP, un inhibitor de MMP                                | Pepha-timp       |
| - Palmitoyl tetrapeptide-7, stimulator de elasticitate via scădere de IL6 | Matrixyl 3000,   |
| - Palmitoyl pentapeptide-3, stimulator al sintezei de collagen            | Matrixil         |

## Capitolul 5

### Biometria cutanată în investigația dermato-cosmetologică

Evaluarea unor proprietăți ale organului cutanat precum: gradul hidratării, elasticitatea, relieful cutanat, colorația, etc observate în dinamică atunci când pielea se află sub un anumit tratament dermo-cosmetic, cuprinde unele metode obiective, instrumentale (biometria cutanată). Acestea înlocuiesc tot mai mult vechile metode clasice de observație clinică: examinarea cu lampa Wood, acordarea de scoruri de gravitate, ș.a.

Biometria cutanată este indispensabilă atunci când se dorește a caracteriza eficiența unui nou produs cosmetic, indiferent că este vorba de o loțiune, cremă, sau emulsie. Aceste teste completează celelalte examinări, și anume:

- testări fizico-chimice și farmaceutice:
  - o stabilitatea unei emulsii,
  - o omogenitatea,
  - o capacitatea de întindere, proprietăți, reologice,
  - o penetrabilitate cutanată, biodisponibilitate.
- testări de adversitate cutanată (toxicologice)
  - o testări pe model animal (examen histologic), în diverse colorații:
    - colorația hematoxilină-eozină utilizată pentru a evidenția descuamația, (efectul de peeling) precum și unele elemente de patologie,
    - colorația Tricrom-Gömöry și testări imunochimice pentru rețeaua de collagen în foto-îmbătrânire,
  - o pach-test-ul pe subiecți umani, pentru evidențierea unui eventual efect alergic al unui produs sau ingredient nou,
- testări senzoriale (subiective, numite și „testul clientului”)
  - o strălucirea lăsată pe tegument (este ideal a nu lăsa luciu),
  - o senzația de penetrare cutanată,
  - o adezivitatea,
  - o netezimea,
  - o reziduu pe piele (este ideal a nu lăsa reziduu),
  - o senzația grasă pe piele.

Metodele de evaluare *in vivo* devin tot mai necesare, pentru că:

- legislația actuală europeană interzice testările pe animal în domeniul cosmetic, dar nu și în cel dermatologic (patologic). Unele fenomene pot fi însă evaluate *in vitro*: efectul antioxidant, efectul anticanceros – pe linii celulare canceroase, stimularea activității regenerative celulare pentru fibroblast, keratinocit, etc
- oricum, în domeniul hidratării, al elasticității cutanate testarea pe animal nu ar fi total superpozabilă cu cea la om.
- devine obligatorie biometria cutanată *in vivo*, la lansarea pe piața dermo-cosmetică a unui nou produs cosmetic.

Metodele de evaluare *in vivo* cuprind:

- determinarea gradului de hidratare pentru epiderm, prin corneometrie,
- determinarea pH-ului cutanat,
- determinarea ratei de secreției sebacee indusă de un produs, prin sebometrie,
- determinarea elasticității cutanate, prin twistometrie sau cutometrie,
- determinarea ratei de pierdere transdermică a apei, prin tewametrie,
- determinarea colorațiilor cutanate (pete melanice, eriteme), prin mexametrie,
- determinarea reliefului cutanat prin ecografia cutanată și skin-visiometrie.

În continuare vor fi prezentate cele mai utilizate metode de investigație dermo-cosmetică, ca principiu general.

### **Determinarea gradului de hidratare al epidermului**

Gradul de hidratare al epidermului este determinat de secreția normală sebacee protectoare, ca și de integritatea epidermului, a NMF-ului și a ceramidelor din epiderm. Trebuie ținut cont însă, că unii factori de mediu: frigul, uscăciunea atmosferică, poluarea, radiațiile UV produc deshidratare și influențează parametri intrinseci ai organismului.

**Corneometria** este metoda cea mai acceptată pentru evaluarea hidratării epidermice. Metoda se bazează pe măsurarea permeabilității electrice a epidermului. Apa deține o constantă dielectrică mare (81), total diferită de a altor substanțe organice din structura epidermului (majoritatea sub 7). Astfel, o mică creștere a concentrației apei din epiderm, va determina o creștere mare și sesizabilă de constantă dielectrică a epidermului. Metoda este extrem de sensibilă. Montând pe piele electrodul pozitiv și cel negativ al aparatului, se crează la nivel epidermal un câmp electric, pentru care constanta dielectrică a epidermului poate fi măsurată.

Metoda este utilă pentru a evalua capacitatea hidratantă a unui produs cosmetic ce se dorește a fi hidratant (produs ce conține uree, ceramide, alfa-hidroxiacizi).



*Fig. 36. Electrod explorator al corneometrului*

### **Determinarea ratei de secreției sebacee**

Secreția sebacee este determinată de androgenii care stimulează receptorul nuclear al sebocitelor. Unii factori de mediu pot influența secreția sebacee (cădura), dar temperatura crescută modifică mai degrabă fluiditatea unor componente (ex. scualenul) din componența secreției sebacee.

Principiul sebometriei este măsurarea fotometrică a lipidelor de la suprafața pielii. Măsurarea corectă trebuie să se realizeze pentru mai multe zone de piele (ținând cont de repartitia și densitatea glandelor sebacee), pe o durată de 30 secunde. Rezultatul se exprimă în mg sebum / cm<sup>2</sup> suprafață cutanată.

Metoda este utilă pentru a evalua capacitatea seboreglatoare a unor noi ingrediente antiseboreici: inhibitori naturali de 5-alfa reductază, fitoestrogeni, măști cu zinc, spironolactona în aplicație locală (în studiu).



*Fig. 37 Explorarea seboreei la nivelul scalpului*

### **Determinarea elasticității cutanate**

Elasticitatea cutanată este asigurată în mod natural de către fibrele de elastină și colagenul de tip I, cât și de integritatea funcțională a fibroblastului din derm. În timp, deshidratarea cutanată afectează în mod secundar elasticitatea, prin rigidifierea unor structuri de susținere, fibre de colagen.

Metodele folosite în acest sens sunt cutometria sau twistometria, ele fiind oarecum echivalente. Cutometria se bazează pe aspirația sau elongația straturilor profunde cutanate (epiderm, derm superficial și profund) atunci când se aplică o presiune negativă : 20 – 500 mbar pe o mică suprafață cutanată. Cu cât pătrunderea straturilor profunde în deschiderea aparatului este mai mare, cu atât elasticitatea țesuturilor este mai bună. Twistometria oferă rezultate similare, dar se bazează pe capacitatea de vibrație cutanată indusă de un resort milimetric.

Determinarea elasticității cutanate este necesară pentru evaluarea unui produs ce își propune să aibe efect antiaging, de stimulare a ciclului de viață al fibroblastului, sau a unei substanțe colageno-formatoare.



*Fig. 38 Evaluarea elasticității cutanate prin cutometrie*

### **Metode imagistice pentru determinarea reliefului cutanat**

Efectul de eliminare a ridurilor cât și cel de reducere a aspectului e coajă de portocală (ori de distrofie dermo-hipodermică) datorat unui nou produs cosmetic se evaluează prin metode imagistice.

**Ecografia cutanată** folosește ultrasunete de frecvențe cuprise între 10 – 29 MHz, frecvențe superioare față de cele utilizate în ecografia organelor interne. Impedimentul constructiv al ecografelor cutanate a fost acela legat de dimensiunile mici ale organului cutanat

față de organele interne. În dermatologie este utilizată pentru diagnosticarea unor modificări de relief cutanat (tumori, elemente infiltrative, noduli, atrofii cutanate), iar în cosmetologie pentru evaluarea eficienței produselor anticelulitice.

**Skin-visiometria** se bazează pe transmisia luminii dată de o amprentă fină de silicon a unei arii cutanate. Amprenta este colorată în albastru, iar absorbția luminii albastre este o constantă cunoscută. Vizualizarea acestei probe se bazează pe legea absorbției luminii (Lambert Beer) aplicată pentru proba de silicon și transpusă tridimensional pe un monitor.

Imaginile pot fi stocate și repetate în timp, pentru a fi comparate evolutiv.



*Fig. 39 Echipamentele utilizate în skin-visiometrie, amprente de silicon și pigment albastru*

Pentru distrofia dermo-hipodermică și evaluarea eficacității terapeutice a produselor anticelulitice au fost concepute următoarele metode investigative:

- **Termografia cu cristale lichide a suprafeței cutanate.** Metoda este un test calitativ pentru diversele stadii ale celulitei. O suprafață cutanată normală, fără defecte dermo-hipodermice, evidențiază o arie colorată uniform, în timp ce o suprafață cu distrofie dermo-hipodermică (celulită) prezintă spoturi „reci” și spoturi „calde”. Metoda necesită însă, pentru acuratețe, o perioadă de aclimatizare cu temperatura ambientală.
- **Evaluarea imagistică Laser Doppler a sistemului capilar, în celulită.** Tehnica are o aplicabilitate limitată în celulită, pentru că lumina laser cu He-Ne, emițând la 633nm are o penetrare în profunzimea organului cutanat de maximum 300μm. Din acest motiv, poate fi evidențiat cel mult sistemul de capilare dermic, care oferă informații foarte limitate privind modificările din hipoderm.
- **Evaluarea imagistică prin ultrasonografie.** Tehnica măsoară grosimea stratului gras subcutanat folosind metoda imagistică de ultrasonografie, la 29 MHz.

- **Observarea macoreliefului cutanat prin fotografii digitale.** Este o metodă simplă, cu un preț de cost minim, dar interpretarea imaginilor rămâne subiectivă, în ciuda faptului că unii autori au încercat să stabilească o scală, de la 1 la 7 pentru încadrarea celulei.

## Capitolul 6

### Medicația dermatologică

#### 1. Terapia cu retinoizi

##### 1.1. Terapia cu retinoizi: istoric, retinoizi naturali și de sinteză

Terapia cu retinoizi a revoluționat tratamentul în dermatologie și a făcut posibilă vindecarea unor boli care erau considerate greu curabile, sau care erau acceptate de către pacient ca o fiind o fatalitate: acneea în formele grave și sindroamele de hiperkeratinizare (psoriazisul și ihtiozele).

Retinoizii sunt derivați naturali sau de sinteză ai vitaminei A. Descoperirea vitaminei A a adus lumii medicale un premiu Nobel: Kerrer și colaboratorii, în 1931. Vitamina A are rol fiziologic în fenomenele de dezvoltare embriologică, în creștere, în reproducere, în mecanismul vederii, în proliferare și diferențiere celulară ca și în buna funcționare a organului cutanat. Carența vitaminei A se manifestă prin modificări tegumentare la limita cu patologicul: hiperkeratoză și metaplazie scuamoasă.

Retinoizii naturali sunt reprezentați de retinol (vitamina A naturală) și metaboliții săi: retinaldehida și acidul all-trans-retinoic. Forma de alcool este forma de absorbție intestinală și de circulație plasmatică, iar formele de acid sunt cele active în piele. Retinolul provine așadar din alimentație, fie de origine animală (grăsimi animale și ficatul gras de pește), fie de origine vegetală: carotenoizii din carote. O moleculă de beta-caroten generează 2 molecule de retinol. Formele naturale acide sunt: tretinoin (sau acid all-trans-retinoic) și izotretinoin (sau acid 13-cis-retinoic). Acestea două au fost obținute și prin sinteză, ca medicamente, constituind prima generație de retinoizi. Actualmente au fost sintetizate peste 1500 molecule înrudite, dar efect farmacodinamic cert este găsit pentru 8 dintre acestea, și încă câteva molecule în studiu ca substanțe anticanceroase.

#### Generațiile de retinoizi:

Prima generație: retinoizi non aromatici, identici cu cei naturali:

- retinol, agent slab antiacneic, ingredient cosmetic valoros anti-aging,
- retinaldehida, agent propus pentru prevenția (foto-)îmbătrânirii,
- tretinoin, sau acid all-trans retinoic, agent antiacneic,
- izotretinoin, sau acid 13-cis retinoic, agent antiacneic foarte eficace.

A doua generație, retinoizi mono-aromatici:

- etretinat, agent antipsoriazic,
- acitretin, agent antipsoriazic, superior precedentului, actualmente substituie etretinatul, fiind metabolitul său activ.

A treia generație de retinoizi, poliaromatici

- adapalene, agent antiacneic,
- tazaroten, agent antipsoriazic topic.

### 9.1.2. Farmacocinetica retinoizilor naturali, efectele lor în organul cutanat

Retinolul este absorbit la nivel intestinal, prin intermediul chilomicronilor. Este transportat în plasmă cu ajutorul unei proteine transportoare: RBP (retinol binding protein). Există două căi metabolice posibile pentru retinol (fig. 40.) :

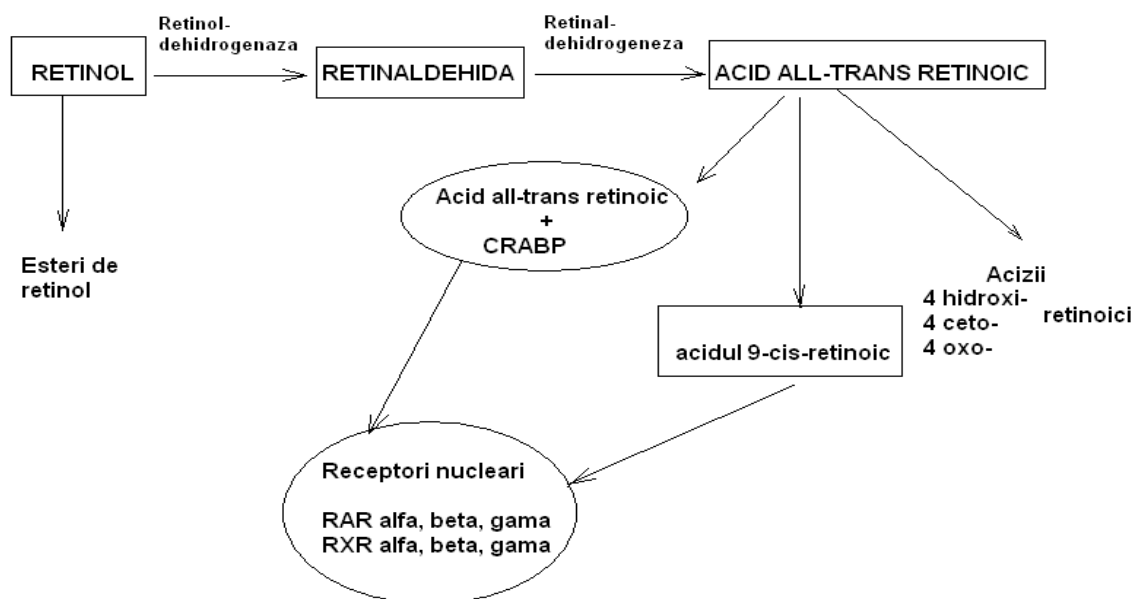


Fig.40 Metabolizarea retinoizilor naturali

- calea de transformare în acid retinoic, în care are loc transformarea inițială a retinolului în retinaldehidă, sub acțiunea retinol dehidrogenazei și ulterior a retinaldehidei în acid all-trans-retinoic, sub acțiunea retinaldehidrogenazei. Odată sintetizat, acidul all-trans-retinoic are 3 posibilități biochimice:
  - să se lege de un receptor citosolic numit CRABP (cellular retinoic acid binding protein) și în acest fel să pătrundă în celulele țintă din piele. Există două izoforme ale acestui receptor citosolic, iar diferențierea și maturarea keratinocitului crește semnificativ nivelele de CRABP II. De aici urmează acționarea pe receptor de tip nuclear (de tip RAR sau RXR),
  - să se degradeze în metaboliți inactivi: acizii 4-hidroxi, 4-ceto și 4-oxo-retinoici,
  - să se transforme în acid 9-cis-retinoic, ce acționează direct pe receptor nuclear /RAR sau RXR),
- calea de esterificare, în care retinolul rămas nemetabolizat pe calea anterioară, este esterificat și stocat în esteri inactivi.

Receptorii nucleari pentru retinoizi aparțin superfamiliei de receptori nucleari, din care fac parte și receptorii pentru steroizi, pentru hormoni tiroidieni și pentru vitamina D.

Principalul receptor pentru retinoizi este receptorul RAR, cu trei izoforme: alfa, beta și gama. Receptorii de tip alfa sunt prezenți în numeroase țesuturi embrionare și adulte unde sunt responsabili de efecte de creștere și diferențiere. În piele, un țesut având celule cu rată mare de diferențiere, receptorul RAR alfa este cel mai ades exprimat (keratinocite, melanocite, fibroblaști, celule Langerhans). În schimb, receptorul RAR beta este rar la nivelul pielii.

Receptorul de tip RXR a fost recent pus în evidență având ca ligand acidul 9-cis retinoic, cu perspective de utilizare în oncologie.

### **Efectele retinoizilor în organul cutanat**

- **asupra keratinocitelor:** retinoizii limitează tendința la exces de keratinizare, diminuând conținutul de keratine de masă mare moleculară și inducând sinteza de keratină fetală (K<sub>13</sub>-K<sub>19</sub>) sau de keratine cu masă mică moleculară; în plus retinoizii reduc tendința de proliferare a celulelor epiteliale, inducând mai degrabă diferențierea acestora. **Aceste efecte biologice explică efectul antipsoriazic și antiproliferativ al retinoizilor.**
- **asupra sebocitelor:** retinoizii scad rata de proliferare a sebocitelor, ca și rata de sinteză a lipidelor de către acestea. **Această acțiune duce la diminuarea**

**activității și volumului glandelor sebacee, explicând acțiunea lor antiseboreică și antiacneică.**

- **asupra fibroblastelor din derm:** retinoizii stimulează intens sinteza de colagen și de elastină, după 4-6 săptămâni de tratament. Acest efect explică utilizarea retinoizilor în prevenția îmbătrânirii fotoinduse, a îmbătrânirii cronologice și în scopul eliminării ridurilor fine.
- **efecte imunomodulante:**
  - Retinoizii reduc chemiotactismul polimorfonuclearelor neutrofile
  - Cresc numărul de celule Langerhans, ca și funcția acestora,
  - Retinoizii stimulează limfotoxicitatea antitumorală datorată limfocitului T citotoxic.
- **efecte antiinflamatorii:**
  - In vitro, retinoizii inhibă sinteza de prostaglandine și de leucotriene.

### **1.3. Retinoizii de primă generație: izotretinoin și tretinoin – agenți antiacneici**

**Izotretinoinul (ROACCUTANE, IZOTRETINOINE, ACCUTANE)** este un retinoid fiziologic cu formula acid 13-cis retinoic. Are acțiune puternică seboatrofiantă, reducând numărul și funcția glandelor sebacee. Mai intervine în tratamentul acneei și prin alte mecanisme, cum ar fi: inhibiția chemiotactismului polimorfonuclearelor, reducerea coeziunii corneocitelor, diminuarea mediului favorabil pentru *Propionibacterium acnes* și chiar acțiune antiandrogenică prin inhibiția probabilă a 5-alfa reductazei.

Izotretinoinul circulă în procent de 99% legat de albumină, are o biodisponibilitate de aproximativ 25%, iar timpul de înjumătățire variază între 13 - 22 ore.

Se administrează pe cale generală, în doză de 0,5 – 1 mg/kg corp / zi, în funcție de severitatea leziunilor de acnee. Durata tratamentului variază între 2 luni și un an, în funcție de gravitatea leziunii și de toleranța individuală.

Indicația majoră este acneea în formele severe (nodulo-chistică și conglobată), care nu a răspuns la tratamentul topic cu tretinoin. Principalii beneficiari ai tratamentului sunt pacienții cu acnee severă, de sex masculin, pentru că, pe de o parte aceștia dezvoltă cele mai grave forme de acnee (mecanism favorizat și de secreția androgenică), iar pe de altă parte, la sexul masculin nu se pune problema riscului teratogenității.

Efectele adverse sunt numeroase și fac din acest tratament unul puțin compliant sau de temut: semne de hipervitaminoză A (uscăciune tegumentară, deshidratarea mucoaselor și conjunctivelor, căderea părului), hepatotoxicitate, dureri osoase, musculare, cefalee, risc mutagen și teratogen.

Din aceste motive, la instituirea terapiei orale cu izotretinoin se impun unele precauții: informarea corectă a pacientului, acordul scris al acestuia, monitorizarea trigliceridelor și examene de bilanț hepatic pe parcursul tratamentului, cât și contracepție pentru femeile aflate în perioada fertilă.

Există izotretinoin de uz topic (ISOTREX, ROACCUTANE GEL) eficient în tratamentul îmbătrânirii cutanate foto-induse. Concentrația propusă este de 0,05 – 0,1%.

Aceeași acțiune și indicație este pentru **retinaldehida (YSTHEAL)**, cu beneficii pentru prevenția îmbătrânirii pielii.

**Tretinoinul (SMOODERM; RETIN-A)** este primul retinoid antiacneic, cu structura de vitamina A acidă în întregime în formă trans, folosit topic în tratamentul acneei și având structură chimică „fiziologică” (există în mod normal în pielea umană).

Indicația majoră este acnea în fomez medii (microchistică și comedoniană). Are acțiuni multiple în acnee:

- efect antiseboreic, de scădere a secreției sebacee,
- este comedolitic, prin efectul de creștere a turnoverului celulelor epiteliale, de creștere a descuamației corneocitelor, prin care deschide și expulzează comedoanele,
- are o componentă antiinflamatorie importantă.

Acestor efecte antiacneice, li se alătură unele efecte dermice recent puse în evidență, pentru care tretinoinul este un etalon experimental în ceea ce privește refacerea rețelei de collagen matriceale din fotoîmbătrânire. Aceste acțiuni sunt:

- stimularea fibroblastului,
- inhibiția degradării elementelor din derm sub acțiunea MMP-urilor,
- stimularea collagen-sintetazei,
- stimularea sintezei de fibronectină, implicată în imunitatea nespecifică.

Se aplică local 1 dată pe zi, dar la începutul curei, se aplică în mod alternativ, o dată la 2 zile, pentru urmărirea toleranței individuale. Se găsește sub formă de:

- loțiuni 0,05 – 0,1 %,
- cremă 0,025 – 0,1 %,
- gel 0,035 %,

în asociere sau nu cu antibiotic (eritromicină).

Poate produce un episod eritematos, care de regulă este tranzitor, și se dezvoltă o singură dată pe parcursul terapiei, de regulă cadrul primei luni de tratament. Există persoane care repetă acest episod eritematos și care astfel sunt intolerante la tretinoin. Tretinoinul crește sensibilitatea pielii la lumină, din acest motiv în sezonul cald trebuie asociat cu filtre solare.

Rezultatele apar după primele săptămâni de aplicare, iar în acneea medie și ușoară curabilitatea este de 100%. În aplicarea pe termen îndelungat se reduc ridurile fine și se îmbunătățește marcat aspectul pielii. Poate produce uscăciune tegumentară, motiv pentru care necesită tratament cosmetic hidratant pe parcursul curei.

#### **1.4. Retinoizii de a doua generație: etretinatul și acitretinul - agenți antipsoriazici**

**Etretinatul (TIGASON)** a fost primul retinoid de sinteză antipsoriazic. Aduce beneficii în psoriazis, mai ales în asociere cu terapia cu UV. Primele rezultate apar la 4 săptămâni de tratament, dar recidivele apar la scurt timp după încetarea tratamentului. Este keratolitic puternic și are și efecte imunomodulante.

Se administrează oral. Este foarte lipofil, ceea ce explică persistența sa îndelungată în organism (până la 4 luni) ca și riscurile ce decurg din această persistență. Biodisponibilitatea este de 30 – 70%, iar biodisponibilitate maximă se obține la administrarea sa în cursul meselor. Doza recomandată este de 1 – 5 mg / kg corp / zi, în cure a căror durată depinde de gravitatea bolii. Reacțiile adverse sunt aceleași cu a altor retinoizi sistemici (ex. izotretinoin).

**Acitretina** este metabolitul activ al etretinatului, care a înlocuit actualmente tratamentul cu predecesorul său. Pe piața farmaceutică se găsește în specialitatea SORIATANE și NEOTIGASON.

Absorbția intestinală este dependentă de prezența alimentelor în tubul digestiv, iar biodisponibilitatea medie este de 60%. Acitretina circulă în procent de 99% legată de albumină iar timpul de înjumătățire este de 55 – 60 ore. Este eliminat din organism pe cale hepatică (prin glicuronidație) sau pe cale renală (prin beta-oxidație), ceea ce face ca medicamentul să fie contraindicat în insuficiența hepatică și în cea renală. Poate fi eliminat și prin laptele matern, de aceea este contraindicat femeilor pe timpul alăptării. La asocierea cu ingestia de alcool acitretina trece în metabolitul său ceva mai inactiv: etretinat; din acest motiv este contraindicată ingestia de alcool chiar și în cantități mici.

Se admite actualmente că doza medie eficientă la adult este de 35-40 mg / zi, iar vechile posologii de 25 mg /zi s-au dovedit a fi insuficiente. Se recomandă un tratament cu doze crescătoare, în doză zilnică unică, după micul dejun. Rezultatele apar după 6 luni de tratament în formele severe de psoriazis, când se înregistrează o ameliorare a extinderii leziunilor de peste 60%.

Acitretinul poate fi asociat cu UV terapia în formele generalizate și cu corticoizi topici în formele eritematoase și ale pielii păroase a capului. Este în curs de evaluare o asociere cu un derivat de sinteză al vitaminei D : calcipotriolul. În formele de reumatism psoriazic acitretina trebuie asociată cu tratamentul imunomodulant.

Efectele adverse reclamă informarea corectă a pacientului, acordul scris, asocierea contracepției eficiente și neîntrerupte la femeile aflate în perioada de procreere, monitorizarea funcțiilor hepatice, a colesterolului și a trigliceridelor. Între efectele adverse se citează: mialgii, cefalee, diverse anomalii hepatice.

Retinoizii sunt înalt teratogeni. În perioada de embriogeneză pot produce avort spontan, dar și malformații grave. Retinoizii produc supresia sintezei cartilagiilor și a epidermogenezei, ducând la anomalii de dezvoltare (malformații de sistem nervos central, malformații cardiace aplazie timică, hipoplazia oaselor faciale, etc).

### **1.5. Retinoizii de a treia generație: adapalene și tazarotene**

**Adapalene (DIFFERINE)** este un nou retinoid, de a treia generație de retinoizi de sinteză, ce acționează pe receptori de tip RAR beta și gama. Adapalenu acționează pe proliferarea și diferențierea keratinocitelor, pe lângă efectul său antiseboreic, fiind util în acneea retențională (cu comedoane și chiste). Prin acțiunea sa, adapalenu inhibă procesul de keratoză infundibulară, proces ce tinde să închisteze secreția sebacee. Este folosit topic, în concentrații de 0,1%, sub formă de gel, pentru aplicație zilnică. Este mai bine tolerat decât tretinoinul și are drept indicație majoră acneea moderată.

**Tazarotenu (ZORAC gel)** este un retinoid acetilenic agonst al receptorilor RAR. Este un prodrog ce se transformă în acid tazarotenic, în piele. Este utilizat topic, (în concentrații de 0,05 – 0,1%) în psoriazisul cu leziuni ce nu depășesc 10% din suprafața corporală. Reduce semnificativ hiperkeratinizarea și proliferarea keratinocitelor. Este eficient în psoriazisul în care predomină scuamele, dar inferior corticoizilor în psoriazisul eritematos.

Există perspective de tratament în oncologie cu derivați de retinoizi, datorită efectului acestora de stimulare a diferențierii celulare, efect opus al blocajului celular în stadiu blast. Aceste efecte sunt în studiu pentru:

- bexarotene, un agonist selectiv de receptor RXR – gama, util în limfoamele cutanate,
- acidul 9-cis-retinoic (PANRETIN) au agonist neselectiv al receptorilor RAR și RXR.

## 2. Sebocorectoare antiandrogenice

Medicația antiandrogenică câștigă tot mai mult teren în domeniul dermatologic, în tratamentul acneei, al hirsutismului și al alopeciei androgenice, mai cu seamă atunci când acestea, singulare sau în asociație, sunt simptome clinice tegumentare ale unui hiperandrogenism organic sau funcțional.

Cum cel mai important stimul pentru secreția sebacee este DHT (forma activă a testosteronului), medicația antiandrogenică poate fi considerată patogenică. Formele grave de acnee la sexul feminin sunt de cele mai multe ori expresia unui sindrom de ovar polichistic sau a unei hipersecreții suprarenaliene de precursori de androgeni. În acest caz, medicația antiandrogenică nu este doar patogenică în tratarea acneei, dar este benefică în cadrul tratamentului global al bolii de bază.

În funcție de sediul blocajului în sinteză, eliberarea hormonilor androgenici și legarea acestora la receptor, medicamentele antiandrogenice sunt clasificate în 4 grupe (fig...). O parte din aceste medicamente și-au găsit aplicație ca sebocorectoare, în tratamentul acneei (acneea cu un puternic substrat endocrin), ca și în hirsutism și alopecia androgenică.

**Ciproterona acetat (Cyproterone acetat, Androcur)** este un derivat de clormadinona, având activitate antiandrogenică prin faptul că este un anti-gonadotrop eficient. Substanța inhibă secreția gonadică (ovariană) de androgeni. Medicamentul este utilizat la sexul masculin, sub acord scris, pentru deviațiile sexuale.

La femeie, acetatul de ciproteron este util în cazurile de virilism, manifestate prin acnee în formă severă, seboree, la care se pot asocia sau nu hirsutism și alopecie androgenică. Se recomandă cure cuprinse între 6 și 18 luni, doza variind între 2 mg/zi – în formele mai puțin severe, în asociație cu un estrogen (această asociere există ca preparat contraceptiv Dianette) - și 50 mg/zi în formele severe.

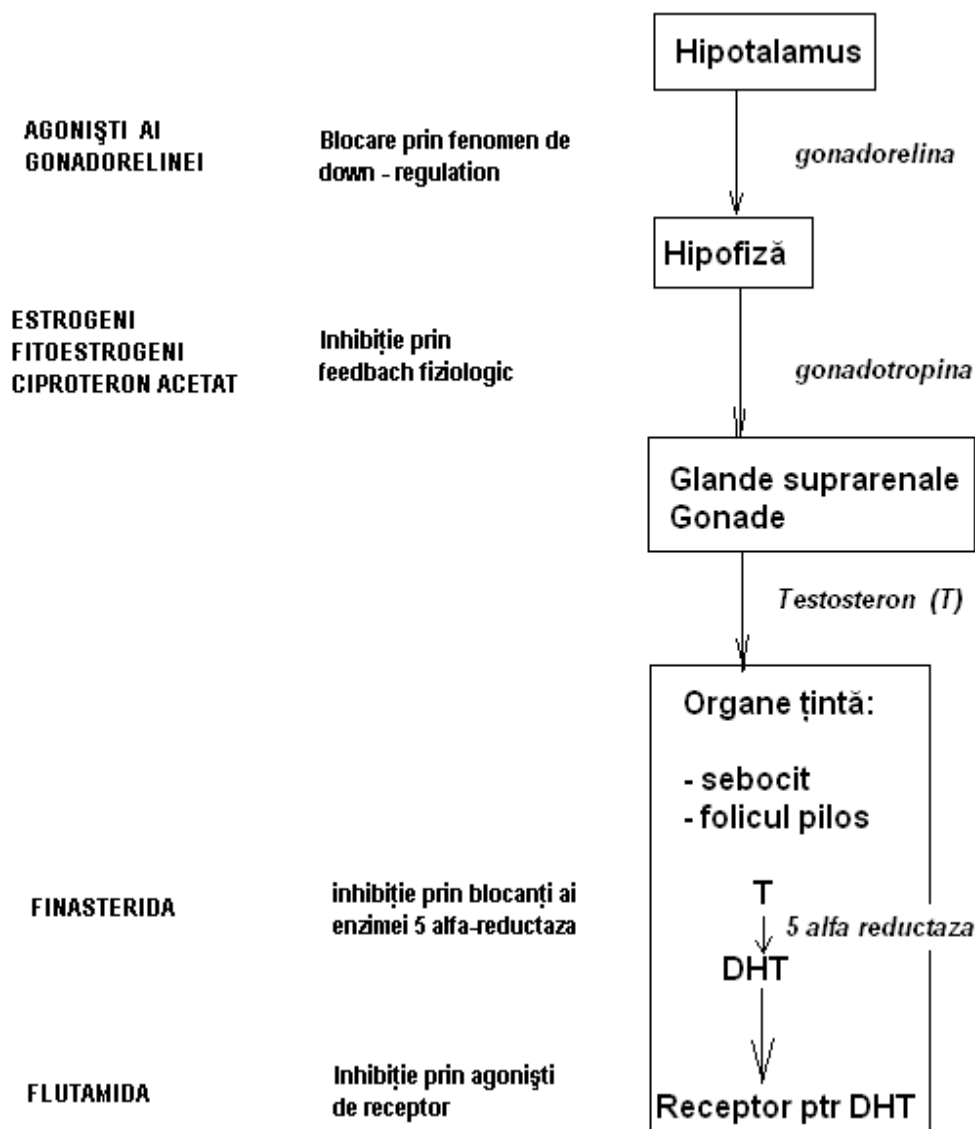


Fig.41 Locul de acțiune al medicației antiandrogenice

În cadrul tratamentului cu ciproteron, secvența vindecării este următoarea: seboreea se reduce la începutul curei, în prima săptămână de tratament, leziunile de acnee se diminuează sau dispar după 4 - 6 luni de tratament, iar hirsutismul / alopecia necesită uneori 18 luni pentru vindecare. Această ordine de răspuns a celulelor țintă este dependentă de ciclul de viață, mai lent sau mai rapid al acestora.

În acneea din cadrul sindromului SOP, ciproterona este utilizată în scheme terapeutice complexe, uneori în asociere cu spironolactonă (ca antiandrogenic), alteori cu tretinoin ca tratament topic. Vindecarea în acneea severă este în mod constant urmată de sechele cutanate

- cicatrici, pentru care microdermabraziunea sau peelingul profund constituie variante reparatorii.

Ciproterona este contraindicată la femeia însărcinată, deoarece împiedică dezvoltarea organelor genitale externe și poate feminiza fătul masculin. Efectele adverse includ: adinamie, dureri musculare și atrofii musculare, iar la sexul masculin: oligospermie și scăderea funcțiilor sexuale.

**Spironolactona** cunoscută clasic ca diuretic, este un potențial inhibitor al 5-alfa reductazei și interferează cu legarea DHT pe receptor. Este utilizată în acnee din SOP și în alopecia androgenică la femeie, în scheme de tratament ce includ sau nu ciproterona. La nivel experimental, există studii de utilizare topică a spironolactonei pentru scăderea ratei de secreție sebacee.

**Finasterida (Finasteride, Proscar)** este veritabilul inhibitor de 5 alfa-reductază, utilizat în mod clasic, la bărbați, în tratamentul cancerului de prostată. Medicamentul este utilizat în acnee doar la sexul masculin; de asemenea, tratamentul cu finasteridă este între cele mai eficiente tratamente topice în alopecia la bărbați.

**Zincul** este un puternic antiandrogenic, inhibitor de 5 alfa-reductază, ceea ce explică eficiența unor măști cosmetice cu zinc, în seboree.

**Extractul de Saw Palmetto (Sabal Serrulata)** este o alternativă de origine vegetală la inhibitorii de sinteză ai enzimei 5 alfa-reductaza. Extractul a fost utilizat inițial doar pentru hipertrofiile benigne de prostată, dar există unele preparate dermo-cosmetice cu extract de Saw Palmetto destinate seboreei scalpului (șamponul Sabal produs de laboratoarele Pierre Fabre).

### 3. Farmacoterapia de tip antimicrobian și bacteriostatic în acnee

Folosirea antibioticelor în acnee datează cu mult înainte epoca seboeducătoarelor. Revelația retinoizilor începând din anii 80, ca și găsirea mecanismului patogen al hormonilor androgenici asupra secreției sebacee (cu implicita utilizare a medicației hormonale în acnee), a făcut ca, o vreme, dermatologii raliți teoriilor moderne să abandoneze complet prescrierea antibioticelor în acnee.

Medicația de tip monoterapie seboreducătoare, ce a dominat ultimii 15 ani în dermatologie, a avut două motivații majore:

- criteriul clinic: nu există acnee în absența seboreei (acneea rosacee a vârstnicilor este o coincidență de denumire, neexistând o patogenie comună; tot mai des aceasta se numește simplu: rosacea),
- criteriul histologic: agenții patogeni ai acneei sunt germeni de regulă saprofiți, care găsesc ca mediu favorabil de multiplicare secreția sebacee.

Există două clase medicamentoase importante capabile să limiteze producția de sebum, prezentate anterior:

- retinoizii antiacneici, derivați ai vitaminei A, cu un mod de acțiune intracelular, asupra sebocitului, folosind receptori specifici de tip nuclear,
- terapia antiandrogenică, considerată mecanism patogenetic, mai cu seamă pentru acneea cu substrat endocrin (acneea ca simptom de virilism).

Actualmente însă, asistăm la o revenire la prescrierea unor antibiotice topice sau pe cale generală în acnee, din cel puțin două considerente:

- reducerea seboreei nu rezolvă complet inflamația din acnee, iar procesele patologice din dermul profund odată apărute, pot evolua și fără concursul secreției sebacee,
- asocierea unui antibiotic sau bacteriostatic poate să reducă timpul de utilizare al retinoizilor, generatori de multiple reacții adverse, chiar la utilizarea topică (fenomene de hipervitaminoză A).

### 3.1. Antibioticele din clasa ciclinelor

În acnee, antibioterapia topică (în cazuri medii) și cea pe cale generală (pentru cazurile severe) este reprezentată de ciclone, în special **eritromicina** de uz topic (destinată cazurilor de gravitate medie), precum și **doxiciclina** pe cale generală, pentru cazurile severe. Utilizarea tetraciclinei este acum părăsită. Aceste antibiotice acționează prin scăderea populației de *Propionibacterium acnes*, deci prin scăderea inflamației.

La utilizarea pe cale generală, pentru cazurile severe, sunt bine tolerate. Dozele sunt de 50-100mg / zi pentru minociclină și 100 mg/pe zi pentru doxiciclină. Alte antibiotice menționate de literatură nu-și regăsesc utilizarea pe scară largă în acnee, deoarece rezistențele la ciclone sunt foarte rare. Uneori însă este dificil diagnosticul diferențial dintre acnee și unele

foliculite cu germeni gram negativi, și în acest caz este necesară cultura bacteriană și antibiograma.

Eritromicina de uz topic este cea mai frecventă alegere a dermatologilor, în privința acestor clase terapeutice.

Eritromicina de uz topic se găsește în preparate precum: ERITROACNOL ung. Se prezintă ca unguent conținând, la 100 g, eritromicină 1,2 g și extract de Calendula în propilenglicol 10 g (tub cu 60 g). Este eficientă în acnee prin conținutul în eritromicină - antibiotic macrolidic activ față de *Propionibacterium acnes*, în timp ce extractul de *Calendula* asociat acționează antiseptic și cicatrizant.

Eritromicina este indicată în formele medii de acnee, cu o evidentă componentă inflamatorie: noduli și pustule. Se administrează local, de 2 ori/zi (după spălarea și uscarea zonei de piele interesată). Între reacțiile adverse se citează: iritație locală, cu senzație de arsură, eritem, uscăciunea pielii, descuamare; rareori suprainfecții cu germeni rezistenți și foarte rar reacții alergice. Unguentul este contraindicat în caz de alergie la eritromicină sau alte componente. Se va evita contactul cu ochii. Tratamentul se întrerupe în caz de suprainfecții. Nu se asociază cu medicamente topice iritante sau keratolitice.

Eritromicina în combinație cu zincul (antiseboreic prin mecanism antiandrogenic inhibitor de 5-alfa reductază) sunt substanțele active ale specialității farmaceutice *Zineryt* loțiune. Produsul are ca indicații acneea cu componentă inflamatorie (pe lângă cea seboreică), existând bune rezultate raportate. Poate produce tranzitor iritații ale pielii sau reacții de sensibilizare.

### **Acidul azelaic ca bacteriostatic**

Acidul azelaic este un acid natural (conținut în organismul uman) care acționează asupra principalilor factori care cauzează acneea. Acidul azelaic inhibă creșterea bacteriilor implicate în producția acneii (*Propionibacterium acnes*) și producția de acizi grași promotori ai acneii, totodată afectează procesele de cornificare ale celulelor epidermice, împiedicând formarea de comedoane și micșorând procesele inflamatorii.

Datorită acestui fapt, acidul azelaic are trei efecte clinice:

- **Comedolitic și keratolitic.** Normalizează procesul de hiperkeratinizare foliculară, proces care este responsabil de formarea comedoanelor.

- **Antibacterian.** Reduce marcant tendința la multiplicarea bacteriilor în folicul pilos, într-un interval de 8 săptămâni,

– **Antiinflamator.** Reduce producția și eliberarea de radicali liberi de oxigen.

În plus, se citează efecte de depigmentare (reducerea hiperpigmentațiilor, mai cu seamă a celor reziduale după sarcină). Este un produs non-toxic și bine tolerat.

Acidul azelaic este substanța activă a specialității farmaceutice *Skinoren*<sup>®</sup>, un unguent recent intrat în preferințele de prescripție antiacneică ale dermatologilor. Skinoren are o toleranță bună și datorită acestui fapt este recomandat în tratamentul de lungă durată al acneei cu substrat inflamator. Preparatul elimină riscul de fotosensibilizare, fototoxicitate, fotoalergie, fotopigmentare (acțiunea luminii solare) și nu este toxic. Poate fi folosit atât ca tratament de durată scurtă (de exemplu, în puseul acneic premenstrual), cât și ca o metodă de îngrijire a pielii și de consolidare a vindecării.

În concluzie, în funcție de tipul acneii (predominant inflamatorie sau predominant seboreică), consilierea farmaceutică este foarte specifică.

*Tabelul 5. Farmacoterapia în acnee*

| Acnee cu leziuni<br>neinflamatorii,<br>comedoniană           | Acnee cu substrat<br>endocrin dovedit<br>(SOP)      | Acnee cu leziuni<br>inflamatorii | Leziuni mixte                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acidul all-trans<br>retinoic<br>Izotretinoin<br>Acid azelaic | Acetatul de<br>ciproteron<br>Spironolactona<br>Zinc | Eritromicina<br>Doxiciclina      | Se asociază tipurile<br>precedente de<br>tratamente cu tehnici<br>de medicină estetică<br>(peeling,<br>microdermabraziune) |

#### 4. Dermocorticoizii

Dermatozele autoimune sau unele fenomene de hipersensibilitate la nivel cutanat beneficiază de tratament topic cu corticoizi. Între aceste boli fac parte: dermatita de contact, psoriazisul în formele predominant eritematoase, lupusul eritematos, lichenul plan.

Răspunsul la tratament este spectacular, dar pe durată scurtă, existând riscul corticodependenței, a corticorezistenței și a atrofiei cutanate, aceasta din urmă fiind cauzată de efectul catabolic pe metabolismul proteic (corticoizii inhibă etapa de transcripție și translație ribozomală în sinteza collagenului).

Efectul la nivel pielii este identic cu cel general, specific corticoizilor:

- efect antiinflamator, prin:
  - o inhibiția transudației și a formării edemului inflamator,
  - o stabilizarea membranelor lizozomale,
  - o scăderea depunerilor de collagen în focarul inflamator.
- efect imunoinhibant,
- efect de inhibiție a mitozelor, mecanism important pentru boli în care multiplicarea keratinocitelor este o caracteristică.

Tabel 6 .Clasele de dermocorticoizi

| Clasa de dermocorticoizi                    | Reprezentanți                                                                    | Efecte adverse                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Clasa I</b><br>Activitate foarte intensă | Clobetasol 0,05%<br>Betametasona 0,05%                                           | - Atrofie cutanată, teleangiectazii,<br>- Întârzieri de cicatrizare<br>- Erupții acneiforme<br>- Vergeturi,<br>- Eventuale efecte sistemice ale sindromului Cushing |
| <b>Clasa II</b><br>Activitate intensă       | Desoximetazona 0,25%<br>Amcinoid 0,1%<br>Difluprednate 0,05%<br>Fluocinoid 0,05% | - Atrofie cutanată, teleangiectazii, fragilitate cutanată<br>- Vergeturi,<br>- Posibile erupții acneiforme                                                          |
| <b>Clasa III</b><br>Activitate moderată     | Aclometasona<br>Difluprednate 0,02%                                              | - Atrofie cutanată,<br>- Rebound la stoparea tratamentului<br>- Posibile erupții acneiforme                                                                         |
| <b>Clasa IV</b><br>Activitate slabă         | Hidrocortizon : 0,5% și 1%                                                       | - Posibile foliculite sau erupții acneiforme<br>- Posibilă atrofie cutanată sau vergeturi la utilizare prelungită.                                                  |

## 5. Medicația melanizantă

Principalele substanțe active utilizate în scopul repigmentării cutanate, importante pentru tratamentul bolii vitiligo, sunt psoralenii, utilizați topic sau de regulă, pe cale generală.

### În utilizare pe cale generală:

- 8-Methoxypsoralen (metoxalen : MELADININE, NEOMELADININE)
- 5-Methoxypsoralen
- Trimethylpsoralen, cp a 10 mg.

Melanizantele orale se administrează împreună cu expunere la UV (fotochemioterapie). Expunerea la UVA (cu lungimea de undă între 320 și 400 nm) se recomandă a fi realizată de 2-3 ori pe săptămână, în creștere graduală. Iradierea este de 1-2 J/cm<sup>2</sup>, cu mărirea progresivă a dozei iradiante, în general cu 0,1 J/cm<sup>2</sup> la fiecare ședință. Cura completă cuprinde 25 de expuneri asociate cu administrare anterioară a dozei: 0,65 mg/kg 8-metoxipsoralen (doza se administrează cu 2 ore înainte de expunere). Este indicată pentru pacienții cu leziuni de depigmentare de peste 20% din suprafața corporală.

Mecanismul prin care psoralenii acționează în tratamentul depigmentărilor rămâne necunoscut, dar se presupune că aceștia eliberează factori care determină proliferarea melanocitului. Este posibil ca psoralenii să crească efectul MSH-ului, prin scăderea inactivării sale hepatice.

Eficiența terapiei este modestă, dar tratamentul este considerat ca fiind de elecție pentru că, până la ora actuală este singurul posibil (eficiență în 40% din cazuri). Efectele adverse numeroase fac ca această cură să fie greu acceptată de pacienți: grețuri, vărsături, cefalee, risc de fotoîmbătrânire și chiar de cancer cutanat datorită expunerilor la UV.

### În utilizare topică:

- 8-Methoxypsoralen, soluție 0,1-0,3%, de aplicat cu 30 minute înainte de expunerea la UVA, pe zonele depigmentare.

Este recomandat în boala vitiligo cu mai puțin de 20% depigmentări față de suprafața corporală.

Dintre extractele naturale, sunt în studiu unele furocumarine și extracte de umbelifere pentru efectul melanocitostimulator.

## Capitolul 7

### Produse cosmetice și medicamentoase pentru îngrijirea părului

#### 1. Structura părului : foliculul pilos și tija părului

Părul reprezintă o formațiune filiformă, cornoasă, rezultată prin suprapunerea columnară a celulelor din sacul folicular (sacul foliculului pilos). Părul uman are rol estetic, având puține funcții biologice (este un organ rudimentar).

Funcțiile biologice sunt:

- reprezintă un strat protector în jurul capului,
- sprâncenele împiedică transpirația din regiunea frunții să pătrundă în ochi,
- prin mecanism reflex, genele apără pătrunderea unor corpi străini în ochi,
- firele rudimentare din nas și urechi protejează aceste cavități de pătrunderea unor corpi străini.

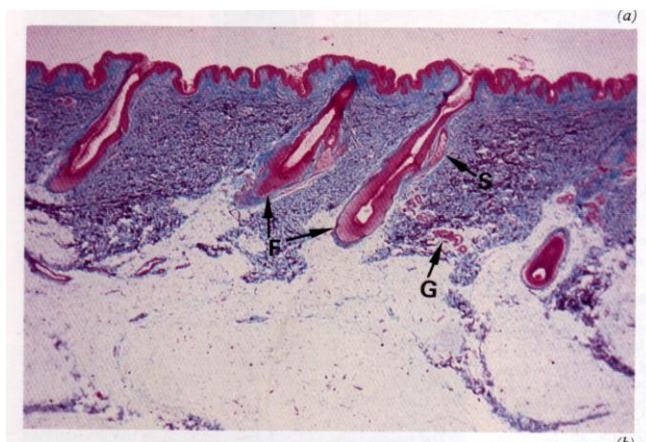


Fig. 42 Foliculi piloși în derm. Se remarcă implantația lor oblică.

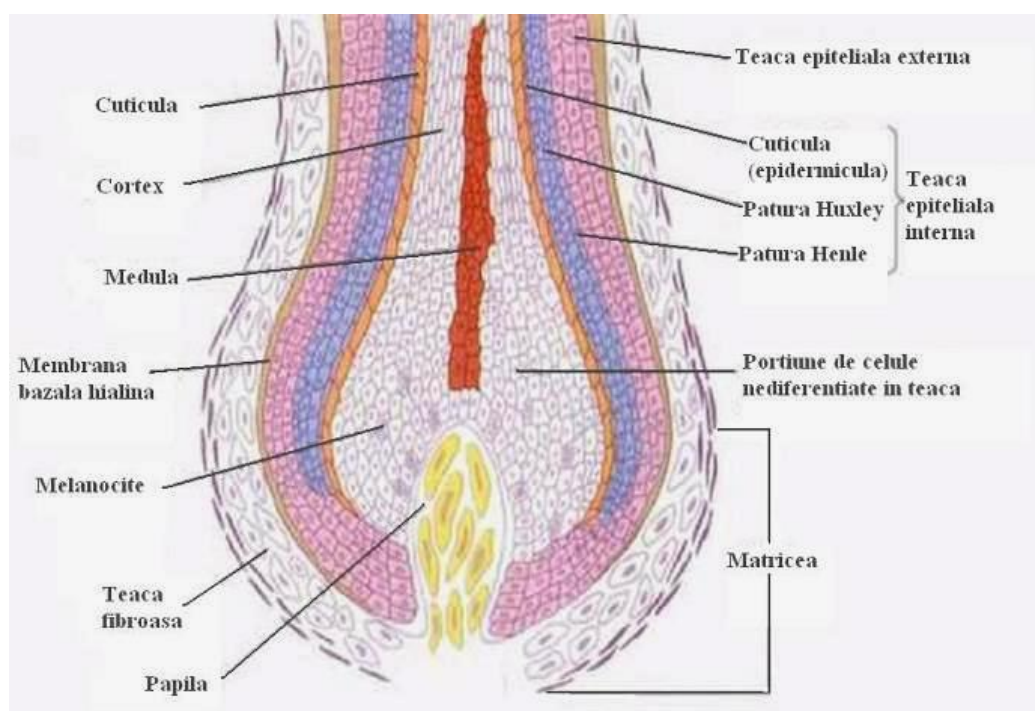
Părul se găsește într-un complex, împreună cu tecile sale, cu glandele sebacee anexate și cu mușchiul său erector, complex denumit **organ pilo-sebaceu**. Părul apare în luna a treia de viață intrauterină și este distribuit pe toată suprafața corporală, cu excepția palmelor, plantelor și buzelor. Firele vellus sunt fire decolorate ce acoperă cea mai mare parte a corpului, mai puțin zonele acoperite de fire terminus. Acestea din urmă sunt fire de păr groase și pigmentate care cresc pe pielea scalpului și în sprâncene. Firele vellus se pot transforma în fire terminus atunci când sunt stimulate de hormonii androgeni, ceea ce se

întâmplă în special firelor de pe față, spate, piept, abdomen, axile și zona pubiană la vârsta pubertății.

Numărul de foliculi piloși prezenți în piele este fix din momentul nașterii.

Din punct de vedere histologic, părului i se descriu două segmente:

1. Foliculul pilos;
2. Filamentul pilos sau firul de păr propriu-zis;



*Fig. 42. Structura unui folicul pilos*

**1. Foliculul pilos** este complexul format din rădăcina firului de păr, incluzând zona bulbară și tija firului, în porțiunea sa implantată. Este o producție a țesutului epitelial de suprafață, oblic inserat în derm, ajungând uneori în hipoderm.

În partea cea mai profundă a foliculului există o dilatare rezultată din proliferarea celulelor din această zonă, proliferare denumită **bulbul firului de păr**. În zona sa inferioară, bulbul prezintă o invaginare a țesutului conjunctiv adiacent, formând **papila** firului de păr, zonă în care se deschid capilarele sanguine, care alimentează foliculul pilos. De buna vascularizație la acest nivel depinde vitalitatea firului de păr. Vasodilatatoarele locale (ex. minoxidilul) îmbunătățesc circulația capilară la acest nivel și implicit nutriția firului de păr. Dacă papila este definitiv distrusă, părul nu se mai poate regenera.

Melanocitele sunt prezente doar în zona bulbului pilos, dar pigmentul melanic produs de acestea (sub formă de granule de melanină), este împins în straturile superioare ale

părului, realizând colorația naturală a părului. Sursa de melanocite pentru generațiile viitoare de tije ale părului, dintr-un același folicul, nu este cunoscută. Totuși, prezența unei anumite concentrații de pigment eumelanic este constantă la fiecare persoană (determinată genetic), iar după cum pigmentul feomelanic este prezent în diverse concentrații relative la cel eumelanic, rezultă (tot ca o constantă a aceleiași persoane), părul roșcat cu diferitele sale variante. Pe lângă diferența de concentrație a pigmentului, dar și gradul de maturare al melanosomilor, la realizarea culorii contribuie și dispoziția pigmentului: dispoziție difuză pentru nuanțele de păr blond și dispoziție aglomerată la nuanțele șatene și brune.

Firul de păr este ancorat prin intermediul **mușchiului erector al său**. Acesta se inseră superior de bulb, tracționând părul spre suprafața cutanată. Mușchiul erector are o inervație aparținând SNV.

Microscopic, foliculul pilos este compus din pături celulare concentrice, realizând teaca epitelială internă și una externă și firul de păr la interior.

□ **Teaca epitelială internă** se găsește doar în porțiunea profundă a foliculului, iar la nivelul coletului aceasta dispare. Ea este constituită din 3 straturi concentrice :

- **Cuticula (epidermicula)** este pătura cea mai internă, formată dintr-un singur rând de celule turtite, keratinizate, cu aspect de solzi. Acestea se dispun ca țiglele de pe casă, dar cu extremitatea liberă orientată în jos. Astfel celulele epidermiculei au o dispoziție inversă față de celulele din cuticula tijei firului de păr, iar aceste dispoziții de sens contrar fac ca cele două cuticule (cea dinteacă și cea din exteriorul tijei firului de păr) să se fixeze una în alta.

- **Pătura Huxley** este formată din 2-3 rânduri de celule mai mari, poliedrice, ce conțin granule de trichialină (hialină specifică părului). Keratinizarea aici este slab reprezentată.

- **Pătura Henle** este constituită dintr-un rând de celule cuboidale, anucleate și încărcate cu tricokeratină (keratină dură, specifică părului). Aceasta vine în contact direct cu teaca epitelială externă.

□ **Teaca epitelială externă** reprezintă, în fapt, o invaginare a epidermului. Este mai slab reprezentată în zona bulbului și mai bine reprezentată în regiunea superioară a foliculului. Aceasta se continuă în exterior cu sacul fibros care se transformă în derm fibrilar.

În zona centrală a foliculului pilos, celulele formate, dispuse columnar, se maturizează și dobândesc un caracter îmbătrânit. În acest stadiu, ele sunt total încărcate cu keratină, mai conțin material de legătură interkeratinic (ceramide) și apă. După cum hidratarea și materialul de legătură (ceramide și colesterol) sunt într-un raport optim, părul are un aspect sănătos, este elastic și nu devine fragil.

2. În structura **filamentului pilos** se disting 3 zone concentrice:

- **Medula** sau **măduva**, de dimensiuni extrem de variabile de la un fir de păr la altul. Conține 2-3 rânduri de celule poligonale, mari, pigmentate.

- **Cortexul** (sau corticala firului de păr, scoarța), reprezentând masa principală a firului de păr. Este compusă din celule ovalare, cu un grad înalt de keratinizare, precum și granule de pigment melanic, în măsură să determine culoarea firului de păr.

- **Cuticula** sau **epidermicula**, constituită dintr-un singur rând de keratinocite mici dispuse asemeni țiglelor de pe casă, dar cu marginea liberă în sus. De buna lor coeziune depind calitățile estetice ale firului de păr (strălucire, lipsa de erodare).

Părul este lubrefiat de sebumul eliberat din glandele sebacee, care sunt atașate de foliculul pilos, chiar în zona de graniță dintre derm și epiderm, la locul de subțiere a foliculului pilos (ostium). Rolul secreției sebacee este de a proteja părul împotriva eventualelor deshidratări și împotriva factorilor de mediu, deci asigură protecția împotriva degradării sale.

Deficitul de secreție sebacee, la acest nivel, conduce la aspectul de păr uscat. Acesta este fragil, se erodează și se rupe cu ușurință. Erodarea tijei firului de păr devine cauza lipsei de creștere în lungime a părului, aparenta sa stagnare (tricoptilozis).

Excesul de secreție sebacee conferă aspectul de păr gras, extrem de inestetic. Reglarea secreției sebacee la nivelul scalpului este comună cu cea a pielii. Tenul gras nu se asociază în mod obligator cu părul gras. Deși ambele situații sunt expresia hiperandrogenismului relativ sau absolut, totuși, asocierea lor nu este o constantă. Acest fapt se explică prin densitatea diferită a glandelor sebacee și a receptorilor androgenici, care, uneori, este mai mare pe față și trunchi, alteori, este mai mare pe scalp.

Structura și dimensiunile părului diferă la cele 3 tipuri umane: caucazian, asiatic și african, deosebiri care sunt prezentate comparativ în tabelul următor.

Tabelul 7 Caracteristice firului de păr la cele 3 tipuri umane.

| Caracteristică              | Tipul caucazian                | Tipul asiatic                  | Tipul african                  |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Textură                     | Fină                           | Robustă                        | Robustă                        |
| Formă                       | Drept sau buclat               | Drept sau ondulat              | Ondulat                        |
| Aspect pe secțiune          | Rotund sau ușor ovalar         | Rotund sau ușor ovalar         | Ovalar sau eliptic             |
| Culoare                     | De la blond la șaten intens    | Șaten închis sau brunet        | Brunet                         |
| Aria secțiunii transversale | Aproximativ 70 $\mu\text{m}^2$ | Aproximativ 90 $\mu\text{m}^2$ | Aproximativ 70 $\mu\text{m}^2$ |

## 2. Fazele de creștere ale părului

În luna a III-a de embriogeneză, toți foliculii piloși sunt complet formați. Din acest moment începe creșterea și dezvoltarea părului. Odată cu dezvoltarea foliculului pilos, adiacent acestuia, în interiorul dermului apar două reliefuri:

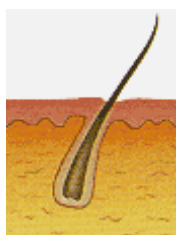
- unul superior, care se va diferenția în glanda sebacee;
- unul inferior, care se va diferenția în ancoraj pentru mușchiul erector.

Părul nou-născutului se numește **lanugo**, el fiind prezent și intrauterin. Acesta este fin și moale și acoperă toată suprafața corpului, firele având toate aceeași lungime. În prima copilărie, părul care predomină este de tip **vellus** („puf de piersică”). Acesta este alcătuit din fire scurte, de aproximativ 1-2 cm, cu pigmenți în cantitate redusă. Aceste fire sunt înlocuite treptat cu părul definitiv, care provine din foliculi piloși maturi, însoțiți de glande sebacee și având pigmentație. Foliculii piloși maturi au o evoluție ciclică care conține 3 stadii de dezvoltare.



**Stadiul I, de creștere sau anagen**, durează între trei și șase ani. Aproximativ 85% din totalitatea foliculilor sunt în acest stadiu, tocmai pentru că este și cel mai lung stadiu. Stadiul anagen are o primă fază, denumită proanagenă, în care are loc sinteza de ADN și ARN necesar sintezelor ce vor urma; aceasta este urmată de fazele mesanagenă și metanagenă, în care se înregistrează maximul de creștere a părului.

Foliculii din stadiul anagen sunt situați profund și au celule germinative în plină mitoză. Viteza creșterii părului (rezultată din continua multiplicare celulară) este de 0,2- 0,5 mm/zi. Grație stadiului anagen, zilnic pot apare noi fire de păr. Practic, în mod continuu noi foliculi aflați în stadiul telogen intră în stadiul anagen, prin apariția bruscă a mitozelor în zona bazală a bulbului lor. Apare inițial noul filament, care ulterior se keratinizează. Un timp, coexistă ambele fire de păr: cel vechi la suprafață și cel nou situat în profunzime. În secvența următoare, firul vechi se elimină, explicând căderea fiziologică a părului.



**Stadiul II, de tranziție sau catagen** reprezintă o încetinire în procesul de creștere a părului (diminuarea ritmului mitozelor), la care participă 1% din totalitatea foliculilor piloși. Etapa durează doar câteva zile până la cel mult trei săptămâni, ceea ce explică procentul mic de fire de păr aflate, la un moment dat, în acest stadiu.



**Stadiul III, de stagnare sau telogen**, reprezintă sistarea creșterii părului, urmată de căderea sa. În cursul acestei evoluții, foliculul pilos urcă din profunzime spre suprafață.

După ieșirea din stadiul telogen, foliculul devine din nou anagen, așadar, **părul este singurul organ care se auto-reface integral.**

În privința evoluției stadiale, există diferențe minore legate de sex (la femei există mai mulți foliculi în stadiul anagen, 88%, față de 82% la bărbați), dar diferențele cele mai semnificative sunt în funcție de vârstă, creșterea încetinindu-se mereu cu înaintarea în vârstă. Fiziologic, în fiecare zi sunt expulzate câte 50 de fire de păr.

**Viteza de creștere a părului** este de 0,1 – 0,4 mm/zi, fiind mai mare la femei decât la bărbați, la tineri decât la vârstnici și în anotimpurile calde față de cele reci. Pilogeneza este influențată de o serie de factori interni și externi.

Factorii interni sunt: vascularizația foliculului pilos, sistemul nervos central și cel neurovegetativ, glandele endocrine (hipofiza, suprarenalele, testiculul și ovarul, tiroida). Factorii externi sunt alimentari, fizici și chimici.

### **3. Distribuția și dezvoltarea părului: un determinism endocrin**

Creșterea și distribuția părului sunt procese influențate de factori anatomici, fiziologici și de mediu.

În reglarea activității foliculului pilos, un rol important îl dețin influențele hormonale: androgenii, estrogenii, hormonii tiroidieni, hormonul de creștere, prolactina, dar și diverse citokine ca factori locali de creștere, iar dintre enzime: 5  $\alpha$ -reductaza, enzima cheie a receptorului androgenic.

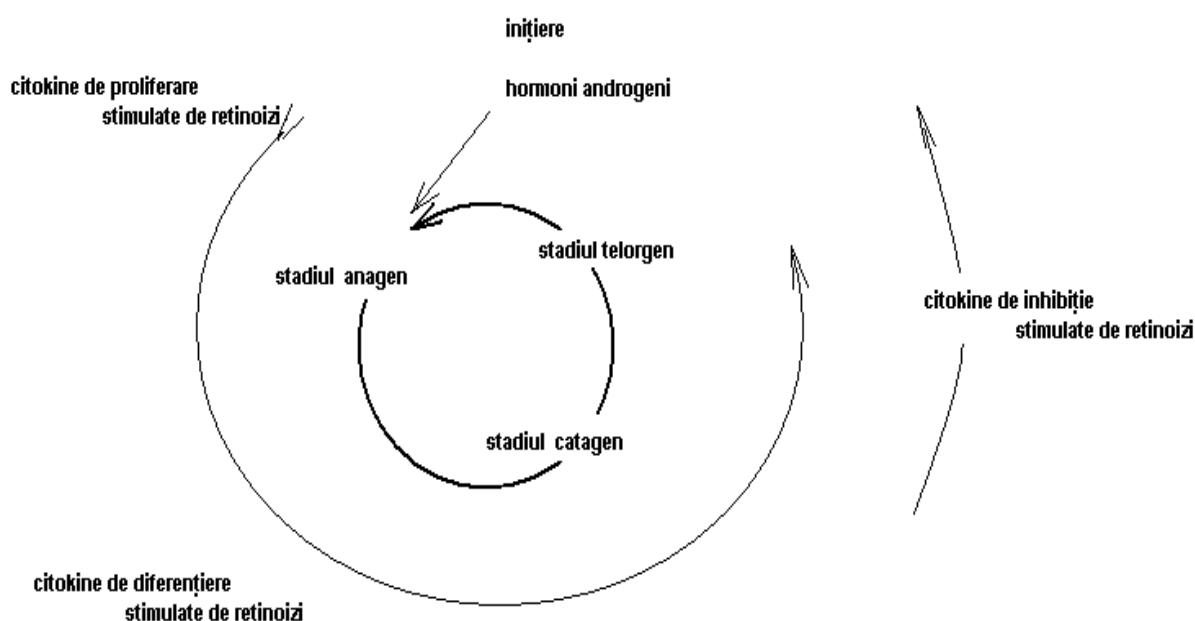
Dintre substanțele medicamentoase, cele mai importante efecte asupra firului de păr se citează pentru steroizii anabolizanți, contraceptivele orale, agenții antiandrogenici, retinoizii și minoxidilul.

Cel mai important reglator al creșterii și dezvoltării foliculului pilos este reprezentat de grupul de **hormoni androgeni**, care determină apariția părului terminal la nivel genital și facial (în cazul bărbaților), **prelungesc faza anagenă la nivelul corpului, și determină o**

**scurtare a acestei faze la nivelul scalpului.** Ca urmare, excesul de androgeni, determină, la ambele sexe, pe de o parte tendința de hirsutism (pilozitate excesivă pe corp și fațes), iar pe de altă parte, tendința la alopecie (căderea părului). Alopecia de cauză androgenică este de tip frontal la bărbați, și de tip frontal sau difuz la femei.

Medicația antiandrogenică (finasterida, acetatul de ciproteron) determină fenomenul invers: limitarea tendinței la hirsutism la femeie și o evoluție favorabilă în privința tratamentului în alopecia de cauză androgenică.

Retinoizii influențează creșterea părului, existând la nivel celular, în foliculul pilos, receptori de tip nuclear pentru retinoizi. Acționarea acestor receptori determină sinteza unor factori de creștere locali, citokine de tip GF (growth factors). Tratamentul cu tretinoin, poate determina, cel puțin la nivel de cercetare, creșterea părului, prin stimularea întregului ciclu evolutiv al părului, explicând proprietatea de morfogeneză asupra părului, a retinoizilor, citată de unii autori.



*Fig 43. Locul de acțiune a androgenilor și al retinoizilor, în cadrul ciclului de evoluție al unui folicul pilos*

## 4. Compoziția chimică a părului

Părul uman are o compoziție complexă.

Dintre substanțele anorganice predomină sărurile de calciu, mangan, aluminiu, sodiu, fier, zinc. Dintre toate acestea, zincul pare să aibă posibile semnificații patologice. Concentrația sa este semnificativ scăzută în psoriazis. Fierul este prezent la persoanele cu păr natural roșcat. Cuprul se comportă ca și catalizator în procesul de melanogeneză și în realizarea punților de sulf.

Dintre substanțele organice pot fi citate:

- glicogenul, ca fiind cel mai răspândit dintre hidrații de carbon,
- polizaharidele acide, între care sulfatul de condroitină B, constituind sursa de grupări sulfidril necesare sintezei de keratină,
- fosfolipidele joacă un rol important în formarea hialinei și a keratinei (în varianta de keratină specifică părului),
- acizii nucleici, reprezentați de ADN care se găsește în cantitate mare în celulele aflate în diviziune, precum și de ARN, care este bine reprezentat în celulele aflate în procesul de biosinteză al proteinelor din păr,
- proteinele constituie componentele esențiale ale părului. De regulă, aminoacizii ce intră în constituția acestora sunt bogați în sulf. Componenta principală este keratina.

Keratina este o proteină bogată în sulf, dar procentul sulfului scade spre vârf, datorită agenților atmosferici și a radiațiilor solare. Macromolecula de keratină are o secvență de 22 de alfa-aminoacizi ( $\alpha$ -AA), din care predominantă este cisteina. Prezența legăturilor transversale de sulf este responsabilă de insolubilitatea keratinei în apă, în soluții alcaline și de slaba reactivitate față de agenți chimici sau enzime. Desfacerea legăturilor de hidrogen sau a celor ionice (proces care are loc la pH-uri extreme: 1-2 și respectiv 10-11) nu este suficientă pentru desfacerea structurii macromoleculare a keratinei.

Majoritatea moleculelor de keratină sunt de tip alfa, stabile. Cantitățile mici de beta-keratină conferă părului o structură buclată, dar sunt instabile. Sub influența căldurii și a umidității, formele trec una în alta.

## 5. Alopecia – cauze și posibilități terapeutice

Căderea patologică a părului, peste valoarea fiziologică de cădere, ducând la rărirea părului sau la absența zonală a acestuia, poartă numele de alopecie. Alopecia cunoaște mai multe cauze:

- tulburări endocrine (hiperandrogenism);
- predispoziție genetică;
- stres, alimentație deficitară;
- expunerea la radiații X sau noxe;
- tulburări de nutriție sau de vascularizație periferică;
- avitaminoze, în special A și B;
- infestație cu paraziți și ciuperci (trichofit);
- tratament citostatic și alte intoxicații medicamentoase;
- infecții acute și cronice;
- boli metabolice hipo și hipertiroidism, diabet zaharat.

Alopecia androgenică este cea mai frecventă formă de alopecie. Aceasta este de regulă asociată cu alte semne clinice ale excesului de androgeni, incluzând acneea, seboreea și hirsutismul. Bărbații prezintă în general alopecie frontală sau centrală, în timp ce femeile cu sindrom de ovar polichistic dezvoltă alopecie difuză sau frontală. Alopecia androgenetică este asociată cu alterări ale ciclului de creștere al foliculului, cu referire la scurtarea fazei anagene și reducerea diametrului foliculului.

Se descrie o alopecie nutrițională, la care concură mai mulți factori:

- Malnutriția, în special cea proteică, poate fi o cauză a afectării părului, prin privarea organismului de unii aminoacizi necesari structurii părului,
- Deficiența în acizi grași esențiali determină scăderea secreției sebacee, protectoare pentru păr. În aceste condiții părul devine fragil și uscat, cu tendința la rupere,
- În deficitul de absorbție a zincului, se observă o rărire a părului, pentru că zincul este un factor trofic pentru păr
- Deficitul de fier, în cadrul anemiei feriprive, poate fi un factor favorizant al alopeciei difuze
- Hipoproteinemia de origine metabolică sau din regimul alimentar vegetarian duce la o pierdere prematură a părului telogenic.

Se descrie și o alopecie de sarcină, dar care este tranzitorie, datorată modificărilor endocrine. În această situație se pierde părul din regiunea parietală.

Dintre medicamentele implicate în producerea alopeciei merită a fi citate: citostaticele, medicamentele anticoagulante, unele antimalarice, contraceptivele orale (acestea determină

alopecie difuză) și excesul de retinoizi (prin efectul de blocare a sintezei sebacee, ceea ce va duce la uscarea cu fragilizarea părului)

Se mai descriu unele cauze mai rare de alopecie, cum ar fi cele congenitale, cele traumatiche (traumatismele pot determina prin cicatrici cheloide și absența unor porțiuni din sprâncene), cauzate de cicatrici postoperatorii, sau alopecii de cauze termice ori electrocutări.

### ***Principii de tratament cosmetic și medicamentos în alopecie***

Atitudinea terapeutică în alopecie înseamnă, în primul rând, tratarea situațiilor pur medicale sau dermatologice implicate în patogenie, adică:

- debarasarea de agentul patogen;
- rezolvarea prin dietă a deficitului nutrițional;
- eliminarea factorului de stres;
- diminuarea excesului androgenic folosind medicamente antiandrogenice

Dacă aceste atitudini terapeutice eșuează, atunci realizarea unor produse cosmetologice poate ameliora alopecia prin două mecanisme:

- stimularea vascularizației locale (stimularea dilatației capilare);
- aportul de substanțe nutritive și stimulatoare ale creșterii părului.

### **Medicamente antiandrogenice propuse în alopecie.**

**Finasterida (Propecia și Proscar)** reprezintă o medicație antiandrogenică utilă în alopecia sexului masculin, propusă de laboratoarele Merck Pharmaceuticals și prescrisă inițial doar pentru tratamentul adenomului de prostată, în doză de 5 mg/zi. Este un medicament de tip inhibitor al enzimei 5- $\alpha$ -reductaza. Eficacitatea apare evidențiază după luni de tratament (uneori după 6 luni). La oprirea tratamentului alopecia poate să reapară.

În tratamentul alopeciei, finasterida (Propecia) de regulă se asociază cu alte medicații, ca de exemplu minoxidilul. Propecia se prezintă sub formă de comprimate de 1 mg finasteridă. Este un medicament cu administrare orală, o dată pe zi, alopecia la bărbați.

Există evidențe ale reducerii alopeciei cu alte antiandrogenice, de tipul: Ciproteron (Androcur), Flutamida (Euflex, Eulexin), Spironolactona (Aldactone), Cimetidina (Tagamet), combinația Zn + acidul azelaic (Azelex, Skinoren), iar dintre extractele naturale, extractul de Saw Palmetto (palmierul Sabal Serulata, originar din Florida).

## **Medicamente stimulative ale circulației sanguine și ale troficității foliculului pilos**

**Minoxidilul** – componentul preparatului **Hairgrow**, Alopexy, Regain, Lanoten sau Alastil (soluție de propilenglicol-alcool-apă, pentru uz topic, cu 2% minoxidil) – este utilizat cu succes în alopecie (alopecie androgenică, alopecie de stres, alopecii circumscrise și difuze ale ambelor sexe, consolidarea transplantului de păr). Prelungește faza anagenă, de creștere, a foliculilor piloși. Folosit inițial ca antihipertensiv, și-a devodit în timp efectul tricogen (de creștere a părului)

**Aminexil (Decarp)** – este o moleculă înrudită cu minoxidilul, produs de laboratoarele L' Oreal.

**Acidul retinotic (Tretinoin, Retin-A)** intervine pe creșterea părului în toate fazele ciclului de creștere, prin eliberarea factorilor de creștere, dezvoltare și diferențiere (citokine).

Există câțiva aminoacizi și vitamine care, e bine să fie prezenți în produsele pentru îngrijire a părului, pentru că, fie sunt indispensabili sintezei keratinei dure a părului, fie sunt factori trofici pentru păr. Între aceștia sunt: arginina, acidul folic și cisteina, iar dintre vitamine: vitamina B<sub>6</sub>. Este de asemeni important ca molecula substanțelor nutritive pentru păr să fie suficient de mică, pentru a fi facilitată penetrarea în cuticulă. Laboratoarele Shiseido, în linia Joico pentru păr, notează pe fiecare produs greutatea moleculară a substanței active, evidențiind valoarea mică a sa, ca mărturie a penetrării facile.

Unul dintre preparatele comerciale tricogene : **Revalid**, conține numeroase componente care acționează sinergic ca factori stimulatori ai creșterii părului. Aceste componente sunt:

- Zincul determină creșterea părului prin acțiunea sa inhibitoare față de 5- $\alpha$ -reductază.
- Cuprul este indispensabil pentru sinteza melaninei și a keratinei.
- Aminoacizi cu sulf (metionina și cisteina) sunt constituenți esențiali ai keratinei.
- Drojdia de bere și germenii de grâu sunt surse eficiente de vitamine B și E.
- Vitamina B<sub>6</sub> este benefică atât prin acțiunea sa de potențare a zincului, cât și prin faptul că este un factor indispensabil metabolismului aminoacizilor sulfurați.

Unele citokine, cu rol similar EGF, deschid noi perspective tratamentului tricogen, topic.

## **6. Principiul de formulare a unui șampon**

Șampoanele sunt preparate cosmetice utilizate pentru curățirea energetică a părului și a pielii capului. Clasificarea șampoanelor cunoaște mai multe criterii:

- după modul de prezentare există șampoane solide și lichide; cele solide sunt însă ieșite din uz,

- după calitatea părului căruia i se adresează, există șampoane pentru păr normal, uscat (îmbogățite cu substanțe nutritive), pentru păr gras (sebocorectoare), pentru păr vopsit (mai puțin tensioactive) și contra mătreții de diverse cauze,
- există șampoane pentru copii (mai puțin tensioactive), și pentru adulți.

Cerințele unui bun șampon sunt:

- să nu fie puternic alcaline, deoarece distrug echilibrul de pH al părului,
- să nu prezinte un efect degresant prea puternic, pentru că stimulează - în mod compensator - secreția sebacee,
- să nu irite pielea capului,
- să producă o spumă eficientă, capabilă să antreneze impuritățile,
- să nu modifice echilibrul electrostatic al moleculelor de keratină, pentru a nu degrada cuticula,
- să conțină substanțe nutritive, suficient de mici ca masă moleculară pentru a penetra, dar suficient de utile pentru a hrăni părul,
- să conțină surfactant de tipul laurilsulfat de sodiu, nu în procent mai mare de 10 – 15 %, pentru a nu distruge cuticula și pentru a nu descuama agresiv scalpul..

Structura de bază a unui șampon este prezentată în tabelul următor

*Tabelul 8 Structura de bază a unui șampon*

| Proportie în % | Ingredient         | Rol                        |
|----------------|--------------------|----------------------------|
| 1 – 3 %        | Conservant         | Stabilitate microbiologică |
|                | Colorant           | Acceptanță senzorială      |
|                | Parfum             | Acceptanță senzorială      |
| 0 – 10 %       | Auxiliari          | Vâscozitate                |
| 10 – 15 %      | Surfactant de bază | Agent de curățire          |
| 3 – 5 %        | Cosurfactant       | Agent de curățire          |
| q.s. 100 %     | Apă                | Fluiditate                 |

De la această structură de bază, diversele tipuri specifice de șampoane, pot avea în plus unele substanțe active, corespunzătoare scopului respectivului șampon.

Tabelul 9. Principalele caracteristici ale unui șampon, în funcție de tipul de păr căruia i se adresează

| Tip de păr                                                                 | Obiectivele urmărite de șampon                                                                                                            | Ingrediente utilizate în acest scop                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Păr gras</b>                                                            | Sebocorecție                                                                                                                              | Zinc, sulfura și disulfura de seleniu, extract de <i>Sabal serulata</i> , extract de hamamelis                                      |
| <b>Păr uscat / degradat</b>                                                | Nutriție, hidratare, refacerea integrității cuticulei                                                                                     | AA constituenți ai keratinei, keratină, ceramide, vitaminele B și E, extracte naturale de : jojoba, glicină, mango, papaya, măslin. |
| <b>Păr vopsit și cu ondulație permanentă realizată cu acid tioglicolic</b> | Grad mic de tensioactivitate pentru preservarea culorii, ușor acid pentru a neutraliza resturile de amoniac, refacerea cuticulei distruse | Acid citric, acid lactic, acizi de fructe și ingredientele destinate părului uscat / degradat.                                      |
| <b>Păr cu pitiriazis simplu (descuamație furfuracee uscată)</b>            | Sistarea descuamației și oprirea micozei                                                                                                  | Ketoconazol și fenticonazol 2%, acid salicilic, extract de urzică.                                                                  |
| <b>Piele sensibilă</b>                                                     | Tensioactivitate mică, acțiune calmantă și epitelizantă                                                                                   | Vitaminele A, E, extracte de mușețel, ovăz.                                                                                         |

## ***Bibliografie selectiva***

1. Marie-Claude Martini, *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*, Edition Lavoisier, 2 em edition, 2006
2. Anca Dragomirescu, *Dermatofarmacie si cosmetologie*, Edition Mirton, Timisoara, 2008.
3. V. Păiș, *Ultrastructura pielii umane*, Edition Medicală București, 1983 :17-22, 33-36.
4. A.J. Bailey, *Molecular mechanisms of ageing in connective tissues*, Mech Ageing Dev 122 (2001), pp. 735–755
5. Paolo U. Giacomoni, *Advancement in skin aging: the future cosmeceuticals*, Clinics in Dermatology (2008) 26, 364–366
6. G. Jenkins, *Molecular mechanisms of skin ageing*, Mech. Ageing Dev. 123 (2002): 801 – 810
7. Lijuan Zhang, Timothy J. Falla, *Cosmeceuticals and peptides*, Clinics in Dermatology (2009) 27, 485–494
8. Corinne Vioux-Chagnoleau, Francois Lejeune, Juliette Sok, Cecile Pierrard, Claire Marionnet, Francoise Bernerd, *Reconstructed human skin: From photodamage to sunscreen photoprotection and anti-aging molecules*, Journal of Dermatological Science Supplement (2006) 2, S1—S12 154
9. Briden M.E. - *Alpha-Hydroxy Acid Chemical Peeling Agents: Case Studies and Rationale for Safe and Effective Use*. Cutis 73 (2002) : 18-24
10. Klein AW: *Complications, adverse reactions, and insights with the use of botulinum toxin*. Dermatol Surg 29, 2003: 549-556,
11. Vartanian AJ, Dayan SH: *Complications of botulinum toxin A use in facial rejuvenation* Facial Plast Surg Clin North Am 13, 2005: 1-10,
12. J.-P. Ortonne. *La couleur de la peau humaine : de la recherche à l'esthétique* Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Vol 135, Suppl 3, Febr. 2008 : 153-156
13. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrument alapproaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 16, 2003 : 101–110.

14. En Hyung Kim, You Chan Kim, Eun-So Lee, Hee Young Kang. *The vascular characteristics of melasma*, Journal of Dermatological Science (2007) 46, 111—116
15. Sonia Badreshia-Bansal, Zoe Diana Draelos *Insight into skin lightening cosmeceuticals for women of color*, Journal of Drugs in Dermatology , Jan, 2007, on line.
16. Maria Gemma Lunardi. *Depigmentanti per la pelle*. L'Erborista, gennaio 2008 : 42 – 45.
17. Yuan-Hsin Lo, Rong-Dih Lin, Yi-Pei Lin, Yan-Ling, Liu, Mei- Hsien Lee. *Active constituents from Sophora japonica exhibiting cellular tyrosinase inhibition in human epidermal melanocytes*. Journal of Ethnopharmacology, in press, 2009, on line. 155
18. Zong-Ping Zheng, Ka-Wing Cheng, Jianfei Chao, Jiajun Wu, Mingfu Wang. *Tyrosinase inhibitors from paper mulberry (Broussonetia papyrifera)*. Food Chemistry 106, 2008: 529–535.
19. S. Momtaz, B.M. Mapunya, P.J. Houghton, C. Edgerly, A. Hussein, S. Naidoo, N. Lall. *Tyrosinase inhibition by extracts and constituents of Sideroxylon inerme L. stem bark, used in South Africa for skin lightening*. Journal of Ethnopharmacology 119 , 2008 : 507–512.
19. Wohlrab J, Neubert R.R.H., Marsch W. Ch. Trends in dermatopharmacy, vol 1, Shaker Verlag Aachen, 2002.