

# **ACNEE VULGARĂ**

**GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

**COORDONATORI:**

**Dr. Alin Codruț Nicolescu  
Conf. Dr. Maria Magdalena Constantin  
Dr. Ilarie Brihan**

**Colaboratori:**

**Ștefana Bucur  
Sînziana Ionescu  
Diana Maria Ciurduc  
Simina Alexandra Rotaru**

**Editura CURTEA VECHÉ  
București  
2021**

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**

**Acnee vulgară : ghid de diagnostic și tratament /**

coord.: dr. Alin Nicolescu, conf. dr. Maria Magdalena Constantin, dr. Ilarie Brihan / coord.: dr. Alin Codruț Nicolescu, conf. dr. Maria Magdalena Constantin, dr. Ilarie Brihan ; colab.: Ștefana Bucur, Sînziana Ionescu, Diana Maria Ciurduc, Simina Alexandra Rotaru. - București : Curtea Veche, 2021 Conține bibliografie  
ISBN 978-606-792-050-5

- I. Nicolescu, Alin Codruț (coord.)
- II. Constantin, Maria Magdalena (coord.)
- III. Brihan, Ilarie (coord.)
- IV. Bucur, Ștefana (colab.)
- V. Ionescu, Sînziana Octavia (colab.)
- VI. Ciurduc, Diana Maria (colab.)
- VII. Rotaru, Simina Alexandra (colab.)

## CUPRINS

---

<b>Etiologia și fiziopatologia acneei</b> .....	<b>5</b>
Bibliografie .....	26
<b>Manifestări clinice</b> .....	<b>29</b>
<b>Aspecte paraclinice</b> .....	<b>50</b>
Bibliografie .....	53
<b>Tratament acnee vulgară</b> .....	<b>55</b>
Bibliografie .....	80



# **ETIOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA ACNEEI**

*Brihan Ilarie; Rotaru Simina Alexandra*

---

Deși acneea este una dintre cele mai frecvente patologii întâlnite în dermatologie, patogeniza acesteia nu este pe deplin elucidată. Până în prezent au fost identificați o serie de factori care sunt implicați în fiziopatologia acneei: factori genetici, hormonal, inflamatori, sau factori de mediu.

## **FACTORII ETIOLOGICI IMPLICAȚI ÎN PATOGENEZA ACNEEI**

### **1. Factorii genetici**

Rolul factorilor genetici în patogeniza acneei este neclar [1]. Numeroase studii au arătat că există o legătură între factorii genetici și susceptibilitatea la acnee.

Există o susceptibilitate mai mare de a dezvolta acnee în cazul pacienților cu istoric familial de acnee [2]. În plus, rata de concordanță între prevalența și severitatea acneei la gemenii identici este foarte mare [3].

Studiile medicale arată, astăzi, că riscul de apariție a acneei, la o rudă de gradul I a unei persoane care a avut acnee, este de aproximativ 4 – 5 ori mai mare decât a rudelor persoanelor neafectate [3].

Studiile pe gemeni arată că factorii genetici influențează fenotipul acneei la gemenii monizigoți, și mai puțin la gemenii dizigoți. Riscul de transmitere genetică pare să fie mai strâns legat de linia maternă decât de cea paternă, și el crește odată cu creșterea numărului membrilor de familie afectați [3].

O serie de trăsături ereditare, cum sunt rata de excreție a sebumului, compoziția sebumului, răspunsuri imune înnăscute și dobândite, sexul, etnia, par să influențeze acneea [3].

Au fost identificate anumite gene care au o posibilă legătură cu acneea [1]. Un studiu recent a identificat trei locusuri: 11q13.1, 5q11.2, 1q41, care conțin gene legate de calea de semnalizare celulară a factorului de creștere transformator TGF- $\beta$  și anume OVOL1, follistatin FST și TGF- $\beta$ 2. Aceste date susțin rolul – cheie pentru dereglarea semnalizării mediate TGF- $\beta$  în susceptibilitatea la acnee [3].

Numărul, dimensiunea și activitatea glandelor sebacee este determinată genetic, acestea fiind importante în patogeneza acneei prin producția de sebum [1]. Pacienții cu acnee prezintă glande sebacee de dimensiuni mari. Secreția de sebum variază de la un individ la altul, fiind influențată atât de factorii genetici, cât și de hormonii circulanți [1].

Forme severe de acnee au fost asociate cu sindromul XYY [4].

## **2. Factorii demografici**

Factorii demografici pot influența severitatea acneei. Debutul acneei se corelează cu debutul pubertății, moment în care crește

producția de sebum. Prevalența acneei crește cu vârsta, astfel cea mai mare incidență este la adolescenți, urmând să scadă pe măsura înaintării în vârstă [5, 6].

Studiile efectuate arată că pacienții de sex masculin prezintă forme mai severe, comparativ cu cei de sex feminin, dar există o incidență mai mare la sexul feminin [7]. Un studiu a arătat o prevalență mai mare a formelor severe de acnee la sexul feminin doar pentru grupa de vârstă 11–13 ani, explicată prin debutul mai rapid al acneei la femei [2, 8].

Studiile arată că acneea se dezvoltă mai devreme la femei decât la bărbați, ceea ce poate reflecta debutul, mai devreme, al pubertății. Acneea prepuberală semnificativă este doar rareori întâlnită ca un marker cutanat al sindromului adrenogenital cu debut tardiv. Acneea ușoară, comedoniană, poate fi primul semn de apariție a pubertății. Comedoanele preced, de obicei, leziuni inflamatorii. Aceste leziuni mici, neinflamate, apar uneori chiar și până la vârsta de 8–9 ani. Leziunile inflamatorii apărute precoce, pe zonele seboreice ale feței, reprezintă de fapt fenomene de maturizare sexuală precoce [9].

Acneea se ameliorează încet, odată cu înaintarea în vârstă, și începe să dispară undeva între 20 și 25 de ani. Totuși, la 7–17% dintre indivizi, ea persistă și după 25 de ani. Astăzi se consideră că există o scădere a prevalenței acneei la femei, datorită utilizării pe scară largă a contraceptivelor orale. Studiile arată că persistența acneei se întâlnește și la vârsta de 40 de ani. Astfel, 1% dintre bărbați și 5% dintre femei prezintă leziuni și la această vârstă [9]. Se consideră că 80% dintre pacienții tratați de acnee au un anumit nivel de activitate a bolii care persistă și între 30 și 40 de ani [9].

### 3. Dieta

Legătura dintre dietă și acnee este un subiect controversat. Ca multe boli occidentale, acnea este considerată a avea legătură cu epidemia de obezitate și cu prevalența, în creștere, a rezistenței la insulină și hiperinsulinemie [3].

Aportul de alimente cu indice glicemic crescut crește riscul de a dezvolta acnee [1]. Unii autori cred că efectele antiinflamatorii ale dietei sunt factori protectori importanți în acnee, mediate de efectele componentelor alimentare asupra microbiotei intestinale. Astfel, în timp ce multe alimente sunt considerate acneigene, altele ar putea juca un rol protectiv împotriva acneei. Dietele sănătoase, bogate în ulei de pește, acizi grași polinesaturați și probiotice, ar avea un efect benefic. Un studiu randomizat de intervenție alimentară, bazat pe administrarea de suplimente de acid gras Omega 3 și acid  $\gamma$ -linoleic, a demonstrat că reduce severitatea acneei și cantitatea de IL8 în jurul leziunilor de acnee [3]. De asemenea: fructele, legumele (prin aportul bogat în fibre), peștele (prin aportul de omega 3), scad riscul de acnee prin reducerea factorului de creștere a insulin-like 1 (IGF-1) [2].

Cele mai frecvent dezbătute alimente au fost ciocolata și produsele lactate, dar mecanismele prin care acestea sunt implicate în patogeneza acneei sunt neclare. O posibilă explicație este că produsele lactate și ciocolata stimulează producția de insulină, activând anumite căi de semnalizare care induc hiperproliferarea keratinocitelor, eveniment ce poate duce la formarea leziunilor de acnee [7, 10]. O altă posibilă explicație în aceea ce privește modul în care lactatele pot cauza acnee este prin conținutul de hormoni, zaharuri și proteine din zer [7].

De asemenea, a fost raportată o exacerbare a acneei în urma aportului de suplimente proteice folosite de sportivi [1, 11].



Investigațiile recente arată că suplimentarea cu vitamina B12 poate declanșa dezvoltarea acneei prin alterarea transcriptomului microbiotei cutanate, ducând la o producție crescută a porfirinelor proinflamatorii de către *C.acnes* [1].

#### **4. Factorii personali**

Riscul de a avea acnee și severitatea acesteia par să crească odată cu IMC ajustat în funcție de vârstă, la adolescenți. În mod paradoxal, acneea poate fi mai puțin răspândită la femeile adulte supraponderale, cu sindromul ovarelor polichistice [3].

Indicele de masă corporală este un factor ce poate influența severitatea acneei [2]. S-a observat o asociere între obezitate și acnee, explicată prin insulino-rezistența asociată pacienților obezi [2, 4]. Anumite boli (ex: sindromul ovarelor polichistice) suțin legătura dintre acnee și metabolismul insulinei [12]. Insulino-rezistența duce la hiperinsulinemie, care crește nivelul seric al factorului insulin-like 1 (IFG-1), factori care induc proliferarea și apoptoza keratinocitelor [12]. În plus, insulina și factorul insulin-like 1 (IGF-1) stimulează sinteza de hormoni androgeni și inhibă sinteza hepatică a globulinelor de legare a hormonilor sexuali (SHBG), crescând astfel biodisponibilitatea androgenilor [12]. Nivelul ridicat al androgenilor și IFG-1 sunt responsabili de prezența acneei în sindromul ovarelor polichistice [12].

Rolul fumatului în dezvoltarea acneei este controversat. Există studii care arată că acneea este mai frecventă la fumători, iar efectele fumatului asupra acneei sunt dependente de numărul țigărilor consumate zilnic [13, 14].

Femeile mature fumătoare sunt susceptibile de a dezvolta un tip de acnee neinflamatorie, reprezentată de comedoane și macro-

comedoane. Unii autori consideră că fumatul ar avea un rol protector împotriva acneei inflamatorii, prin acțiunea nicotinei. Rolul consumului de alcool în etiologia acneei rămâne controversat [3].

Evoluția ciclului menstrual se consideră că influențează acneea, indiferent de rasă, dar poate nu în mod egal. 70% dintre femei asociază acneea cu perioada premergătoare ciclului menstrual de 2–7 zile [3].

Stresul se consideră că ar fi un factor agravant al leziunilor de acnee. Legătura dintre acnee și stres ar fi influențată de rolul elementelor axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale asupra glandelor sebacee. Unele studii menționează că privarea de somn, sau insomnia, se asociază cu acneea în perioada de adolescență, cât și în cea de postadolescență [3].

Consumul unor medicamente precum cele anti-convulsivante pot cauza acnee monomorfă, iar anumite medicamente, spre exemplu, litiu, steroizii, anti-canceroasele pot cauza erupții acneiforme [2]. Terapiile anti-canceroase precum inhibitorii receptorilor factorilor de creștere epidermală (EGFR), inclusiv anticorpilor care blochează interacțiunea EGF la nivelul receptorilor săi (de exemplu, cetuximab), precum și inhibitorii EGFR cu activitate tirozin kinazică (gefitinib) induc hiperkeratoză foliculară, dopuri foliculare și dezvoltarea de microorganisme la nivelul infundibumului dilatat. Expunerea la dioxină poate cauza o formă severă de acnee comedonală [1, 2].

Unii agenți cosmetici, reprezentați de lanolină, petrolatum, uleiuri vegetale, alcoolul laurilic și acidul oleic, ar fi cauzatori de acnee. Se consideră că modul de utilizare a cosmeticelor, și mai puțin compoziția lor, ar influența acneea [3].

Igiena excesivă, considerată de unii pacienți, în mod greșit, ca având un rol benefic, duce la agravarea leziunilor de acnee.

Alcalinizarea săpunului și factorul mecanic sunt, probabil, incriminate în mecanismul acneei. Hexaclorofenul, întâlnit și el în anumite produse de igienă cu rol bacteriostatic, joacă un rol acneigen [3].

Rolul benefic al UV în evoluția acneei este incert. Se consideră că umiditatea excesivă și temperaturile ridicate ar anula orice efect benefic al radiației solare. Pacienții expuși la UVR pot dezvolta o *acnee aestivalis* sau *acnee Mallorcană*, caracterizată prin papule fuliculare, localizate la nivelul superior al trunchiului. Expunerea la UVR influențează citokinele pro și antiinflamatoare, astfel că radiația UV poate induce acnee la persoane susceptibile care nu folosesc fotoprotecție corespunzătoare [3].

Influența sarcinii asupra acneei este considerată a avea un rol benefic în această perioadă și cu o menținere a influenței pozitive chiar și după naștere [3].

Într-un număr mic de studii au fost menționați ca factori: igiena locală, atingerea pielii, starea de spirit, poluarea, activitatea fizică, consumul de droguri recreative, apa potabilă, sexul, dar este nevoie de studii suplimentare pentru stabilirea unor legături de cauzalitate [2, 3].

### **PATOGENEZA ACNEEI**

În patogeneza acneei sunt implicate patru procese cheie:

- Perturbarea procesului de keratinizare;
- Producția crescută de sebum sub acțiunea hormonilor androgeni;
- Procesul inflamator;
- Colonizarea bacteriană cu *C.acnes*.

## 1. Perturbarea procesului de keratinizare

Microcomedonul sau comedonul este considerat precursorul tuturor leziunilor clinice din acnee [1]. Acesta se formează în porțiunea superioară a foliculului pilos, mai exact la nivelul infrainfundibulului [1]. În urma hiperproliferării keratinocitare, corneocitele se acumulează la nivelul lumenului folicular, unde împreună cu sebumul, keratina și bacteriile formează dopul keratotic [1].

Aceste formațiuni cauzează dilatarea foliculului pilos, în partea sa superioară, cauzând apariția clinică a microcomedonului. Există o corelație semnificativă între severitatea acneei și numărul și mărimea microcomedoanelor, a căror prezență este o măsură a comedogenezei. Dovada hipoproliferării ductale este prezența keratinelor 6 și 16, markeri ai hiperproliferării keratinei în microcomedoane și comedoane. Hipercornificarea nu are legătură cu modificarea expresiei keratinei. Nu există dovezi care să sugereze că această comedogeneză este legată de incapacitatea de separare a keratinocitelor ductale. Studiile expresiei involucrinei și ale desmozomilor nu au arătat nicio diferențiere între foliculii din acnee și cei din țesutul sănătos [9]. Factorii care sunt implicați în hiperproliferarea keratinocitară sunt: androgenii, conținutul redus în acid linoleic al sebumului și interleukina 1 $\alpha$  [15].

Dintre hormonii androgeni, cel mai potent este dihidrotestosteronul care stimulează proliferarea keratinocitelor [1]. Comparativ cu keratinocitele epidermale, cele foliculare prezintă o activitate crescută a enzimelor 17- $\beta$ -hidroxisteroiddehidrogenaza și 5- $\alpha$ -reductaza, stimulând astfel producția de dihidrotestosteron, care la rândul lui stimulează proliferarea keratinocitelor [15]. În plus, keratinocitele foliculare prezintă și receptori funcționali pentru anumite neuropeptide precum: hormonul eliberator de corticotropină, melanocortina,

substanța P [1]. Acești receptori contribuie la proliferarea și diferențierea sebocitelor și modulează producția de lipide, androgeni și citokine ca răspuns la anumiți stimuli cum ar fi stresul emoțional [1].

Acidul linoleic este un acid gras esențial care se află în cantități reduse la pacienții cu acnee [15]. Nivele suboptimale de acid linoleic pot cauza proliferarea în exces a keratinocitelor și cresc producția de citokine proinflamatorii. Importanța acidului linoleic în patogeneza acneei este confirmată de normalizarea acestuia după tratamentul cu isotretinoin [15].

Interleukina 1- $\alpha$  contribuie la proliferarea crescută a keratinocitelor. Antagoniștii receptorilor IL-1 $\alpha$  inhibă formarea micro-medoanelor, sugerând că IL-1 $\alpha$  este o citokină cheie în patogeneza acneei [15].

## **2. Producția crescută de sebum sub acțiunea hormonilor androgeni**

Sebumul este un fluid vâscos, de culoare galbenă, alcătuit din trigliceride, acizi grași liberi, squalen, esteri ai colesterolului și steroli liberi [1]. Ceramidele sunt adăugate fluidului la nivelul porțiunii acroinfundibulului. Secreția sebumului este holocrină, sebocitele se dezintegrează și eliberează sebumul [1]. Turnoverul sebocitelor este de 14 zile, iar secreția de sebum este continuă [1]. Cantitatea produsă este variabilă de la un individ la altul, media fiind de 1 mg/10 cm<sup>2</sup> la fiecare 3h [1]. Producția de 1.5-5 mg/10 cm<sup>2</sup>, la fiecare 3 h, este considerată excesivă și cauzează seboreea [1].

Din analiza compoziției sebumului, la pacienții cu acnee, constatăm că, la nivelul comedoanelor, printre acizii grași esterificați,

nivelul de linoleat este de 6%, comparativ cu 45% în epiderma umană normală [9].

Experimentele pe animale arată că nivelul scăzut de linoleat produce hipercornificare. Linoleatul scăzut produce o scădere a barierei epidermice, ceea ce conduce la creșterea permeabilității peretelui comedonului, la substanțe inflamatorii [9].

Squalenul și acizii grași au fost și ei incriminați în patogeneza comedoanelor, în studii experimentale pe animale. Astfel, s-a sugerat că formarea comedoanelor poate fi asociată cu o anomalie în apoptoză (moartea celulară programată) [9].

Astăzi se consideră că androgenii joacă un rol important în comedogeneză, existând o corelație între acneea timpurie și nivelurile DHEAS. Astfel, celulele ductului pilosebaceu prezintă receptori pentru androgeni și, de asemenea,  $5\alpha$  reductază de tip 1, care se întâlnește atât în pielea afectată de acnee, cât și în cea sănătoasă [9].

Pacienții cu acnee prezintă un nivel mai crescut de sebum decât cei fără acnee [15]. Una dintre componentele sebumului, trigliceridele, au rol important în patogeneza acneei prin faptul că sunt scindate în acid grași de către C.acnes [15]. Acizii grași liberi formați promovează agregarea bacteriană, stimulează procesul inflamator, fiind astfel comedogenici [15].

Creșterea producției de sebum se datorează:

- producției ridicate de androgeni [3];
- unei disponibilități crescute a androgenului liber, datorită reducerii globulinei de legare a hormonilor sexuali (SHBG) [3];
- unui răspuns țintă amplificat mediat de  $5\alpha$  reductază [3];
- o capacitate crescută de legare a receptorului intracelular pentru androgeni [3].

Androgenii sunt produși la nivelul gonadelor, glandelor adrenale, dar și la nivelul glandelor sebacee, prin acțiunea unor enzime care metabolizează androgenii (3- $\beta$ -dihidrotestosteron dehidrogenaza, 17- $\beta$ -hidroxisteroid dehidrogenaza, 5- $\alpha$ -reductaza). Receptorii hormonilor androgeni sunt identificați la nivelul celulelor din stratul bazal al glandelor sebacee și la nivelul tecii externe a rădăcinii firelor de păr. Aceștia sunt activați de testosteron și de 5- $\alpha$ -dihidrotestosteron, doi din cei mai potenți androgeni. Dihidrotestosteronul are o afinitate de 5–10 ori mai mare asupra receptorilor decât testosteronul, și este considerat principalul mediator al producției de sebum [1, 3].

Impactul androgenilor asupra activității glandelor sebacee începe în perioada neonatală [1]. Sugarii de sex masculin prezintă, de la naștere până la vârsta de 6-12 luni, niveluri elevate de hormon luteinizant, care stimulează producția testiculară de testosteron [1]. Atât sugarii de sex masculin, cât și cei de sex feminin, prezintă o producție crescută de dihidroepiandrosteron (DHEA) și dihidroepiandrosteron sulfat (DHEA-s) secundar producției crescute de androgeni la nivelul unei zone fetale a glandelor adrenale, zonă care involvează ulterior în primul an de viață [1]. Atât producția testiculară, cât și cea adrenală de testosteron, se reduce semnificativ după primul an de viață și rămâne la un nivel stabil până la pubertate [1]. Odată cu apariția adrenarhei, în jurul vârstei de 7-8 ani, nivelele circulante de DHEAS – dihidroepiandrosteron sulfat încep să crească datorită creșterii producției acestuia la nivelul glandei adrenale [1]. Acest hormon este precursor pentru sinteza mai multor hormoni androgeni la nivelul glandei sebacee [1]. Nivelul crescut al DHEAS la copii, în perioada prepubertară, este asociat cu producția crescută de sebum și dezvoltarea acneei comedoniene [1].

Deși compoziția sebumului este similară la persoanele cu sau fără acnee, cei care prezintă acnee au totuși grade variabile de seborree [1]. Compoziția este ușor modificată, cu nivele mai reduse de acid linoleic și nivele crescute de squalen acizi grași nesaturați [1].

În practica clinică, de obicei nu este necesară investigarea pentru o endocrinopatie [3]. O evaluare endocrină poate fi indicată la femeile adulte, cu debut brusc, sever de acnee, acnee care s-a dovedit rezistentă la terapia convențională, mai ales în prezența hirsutismului, semne de hiperandrogenism și menstruații neregulate [3]. Sindromul ovarului polichistic este boala hormonală asociată cel mai frecvent acneei [3]. Nu există o corelație între sindromul polichistic și severitatea acneei [3]. Hiperplazia suprarenalelor cu debut tardiv, cauzată de un deficit parțial de 21-hidroxilază, trebuie luate în considerare la pacienții cu probleme persistente de acnee [3]. Rar, tumorile virilizante prezintă ca manifestare unică, acneea [3]. Nivelul seric de dihidroepiandrosteron sulfat este utilizat ca metodă de screening al producției adrenale excesive de androgeni [3]. În cazurile în care testosteronul total seric este crescut, poate fi suspectată o sursă ovariană de exces de androgeni [3].

Posibilitatea ca alți hormoni să afecteze glandele sebacee, fie direct, fie prin creșterea răspunsului la androgeni, nu trebuie neglijat [3]. În acromegalie, rata de excreție a sebumului este mare și se corelează cu grosimea pielii și nivelurile hormonului de creștere [3].

Rolul estrogenilor în producția de sebum nu este bine stabilit [1]. Doza de estrogeni necesară pentru a scădea producția de sebum este mai mare decât doza necesară pentru a inhiba producția de sebum, iar doza necesară este de obicei mai mare decât cea necesară pentru suprimarea ovulației și este asociată cu un risc tromboembolic crescut



[1]. Totuși, acneea răspunde la tratamentul cu doze mici de contraceptive care conțin 20–50 mcg de ethinyl estradiol sau esterii acestora, deoarece supresia ovulației inhibă producția ovariană de androgeni [1]. Posibilele mecanisme menționate sunt: efectul direct în opoziție cu cel al androgenilor, inhibiția producției de androgeni la nivelul gonadelor prin feed back negativ la nivelul glandei hipofizare, reglarea genelor care suprimă dezvoltarea glandelor sebacee și producția de sebum [15].

Studiile arată că bacteriile nu sunt implicate în apariția comedoanelor. Cuantificarea bacteriilor din comedoane sugerează că colonizarea foliculară nu se corelează cu comedogeneza, demonstrând că bacteriile ductale nu sunt necesare pentru procesul de cornificare necesar dezvoltării comedoanelor [9].

Comedoanele sunt structuri temporare. Punctele negre extrase se refac în 2–6 săptămâni. Din punct de vedere funcțional, unele comedoane sunt blocate, iar altele se pot bloca temporar, în urma hidratării pielii, ceea ce cauzează o scădere a cantității de sebum. Aceste mecanisme explică apariția acneei tropicale, dar și apariția premenstruală a acneei [9].

Anumite substanțe chimice externe pot contribui la geneza comedonului. Aceste substanțe includ ingredientele unor produse cosmetice, cum ar fi miristat de izopropil, propilen glicol, și D și C coloranți roșii [2].

### **3. Procesul inflamator**

Se consideră, astăzi, că majoritatea genelor stimulative, din leziunile inflamatorii de acnee, sunt implicate în procesele inflamatorii. Acestea includ metaloproteinaze ale matricei,  $\beta$  defensină umană (HBD) 4, IL-8 și granulizină. Factorul nuclear KB (NF-kB), care este

un factor de transcripție esențial pentru stimularea unor celule proinflamatorii, s-a dovedit a fi activat în leziunile de acnee [3].

Choi și colaboratorii au arătat că  $TNF\alpha$  induce lipogeneza în sebocitele SZ 95, prin intermediul căilor JNK și PI3K/Akt. ARNm și IL 1 $\beta$  forma activă, se regăsesc în leziunile din acneea inflamatorie [3]. Nivelul crescut de IL 8 atrage, astfel, celulele inflamatorii în piele [3].

Kelhala și colaboratorii ridică problema implicării IL 17 în acnee, indicând prezența celulelor T-pozitive IL 17-A și activarea citokinelor legate de Th17, în leziunile de acnee [3]. Inflamația se datorează acțiunii mediatorilor lipidici, precum: leucotrienele, prostaglandinele și acizii 15 hidroxicosatetraenoici [3]. Aceste molecule sunt sintetizate de enzimele lipoxigenaze (LOX) și ciclooxigenaze (COX) din acidul arahidonic sau acidul linoleic.

Activarea căii de semnalizare a factorului de activare a trombocitelor (PAF; 1-O-alchil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolină), cu efect asupra modulării funcției keratinocitelor și a procesului inflamator cutanat, poate regla expresia mediatorilor inflamatori COX2, PGE2 și IL8, în sebocitele SZ95 [3].

Supraexprimarea COX2 și PGE2 crescută sunt considerate ca generatoare de hiperplazie a glandelor sebacee și creșterea producției de sebum indicând rolul sintezei de PGE2, mediată de COX2 în acest proces [3]. Expresia COX2 în sebocitele SZ95 se consideră că este modelată de PPAR- $\gamma$ /COX2, care reglează proliferarea sebocitelor și/sau lipogeneza [3]. Studiile arată că enzimele 5-LOX și LTA4 hidrolaza sunt exprimate în sebocitele SZ95 la nivel de proteine și ARNm și sunt esențiale pentru formarea de LTB4 [3]. Tratamentul sebocitelor SZ95 cu AA(acid arahidonic) stimulează expresia 5-LOX și

induce sinteza LTB4 [3]. Acidul arahidonic induce expresia citokinelor IL6 și IL8 [3]. Rezultatele arată că 5LOX și LTA4 hidrolaza sunt prezente în leziunile acneice mai mult decât în pielea normală [3]. Astfel, rolul 5-LOX în patogeneza acneei a dus la implicarea inhibitorului 5-LOX Zileuton în tratamentul acneei [3].

Procesul inflamator este observat precoce în formarea leziunilor de acnee. La nivelul zonelor predispuse de acnee s-a observat un număr crescut de celule CD4 și un nivel ridicat de IL-1, fenomen ce precede hiperkeratinizarea foliculară [15].

Acumularea continuă de keratină, sebum, bacterii, la nivelul comedonului, duce la distenția progresivă a foliculului și, în final, ruptura acestuia. Eliberarea conținutului comedonian la nivelul dermului declanșează un proces inflamator [15].

Tipul inflamației determină tabloul clinic. Astfel, principalul răspuns inflamator în primele 24 h de la ruptura comedonului este mediat de limfocitele CD4. La 1-2 zile de la ruptura comedonului predomină neutrofilele, care au drept corespondent clinic formarea pustulelor [15]. Neutrofilele promovează răspunsul inflamator prin eliberarea unor enzime lizozomale și formarea unor specii reactive de oxigen [15]. În fazele mai tardive, se produce un influx crescut de limfocite (predominant T helper), celule de corp străin și neutrofile. Aceasta corespunde clinic cu formarea papulelor inflamate, a nodulilor și chisturilor [15].

Tipul inflamației influențează și riscul de dezvoltare a cicatricilor. Răspunsul precoce, non-specific, este asociat cu un risc mai mic de dezvoltare a cicatricilor, față de răspunsul inflamator specific [1].

#### 4. Colonizarea bacteriană cu *C.acnes*

Acneea nu este o boală infecțioasă [3]. Cu toate acestea microbiota cutanată joacă un rol principal în dezvoltarea leziunilor de acnee. Cele mai frecvente microorganisme izolate de la suprafața pielii pacienților cu acnee sunt: *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*), *Staphylococcus epidermidis* și *Malassezia furfur* [3]. *Cutibacterium* face parte din clasa *Actinobacteria* phylum. Printr-o modificare taxonomică din 2016 s-a schimbat denumirea din *Propionibacterium* în *Cutibacterium*. Există trei subgrupuri majore ale propionibacteriilor: *C.acnes*, *C.granulosum* și *C.avidum*. Cele mai importante în patogeniza acneei sunt *C.acnes* și într-o mică măsură *C.granulosum*. Prezența microorganismelor, în special *C.acnes* nu poate să fie considerat singurul factor responsabil în apariția leziunilor inflamatorii dar joacă unul dintre cele mai importante roluri. Studii de ultimă oră arată că în cadrul microbiotei cutanate din acnee nu se modifică întotdeauna semnificativ numărul total de *C.acnes*. Există șase phylotipuri (subtipuri) de *C.acnes* și anume:

- *C.acnes* tip IA1;
- *C.acnes* tip IA2;
- *C.acnes* tip IB;
- *C.acnes* tip IC;
- *C.acnes* tip II;
- *C.acnes* tip III.

Un mecanism foarte important îl reprezintă modificarea raportului dintre aceste phylotipuri cu preponderența *C.acnes* IA1, fenomen cunoscut sub numele de disbioză [16, 17].

La începuturile anilor 2000 s-a constatat capacitatea *C.acnes* de a dezvolta biofilm [18, 19, 20)]. Practic bacteriile aderă între ele, secretă

o matrice protectoare cu care aderă de peretele unității pilosebacee. În acest fel își realizează un mediu de protecție și de dezvoltare. Prin aderarea la keratinocitele din peretele folicular au rol și în formarea comedoanelor. Adolescența și seboreea asociată acesteia se corelează cu o creștere semnificativă a numărului de *C.acnes*, mai precis de formare a biofilmului de *C.acnes* IA1, dar nu există o corelație directă între numărul bacteriilor de pe suprafața pielii și severitatea acneei [9].

Este posibil ca numărul de microorganisme să crească în fiecare etapă din patogeniza acneei, pe măsură ce foliculul progresează de la normal la comedon și la leziune inflamată [3]. În leziunile inflamate există o creștere de 10 ori a numărului de microorganisme [3]. Semnificația biologică a acestui lucru este că microorganismele ar putea contribui la procesul inflamator, iar în leziunile inflamate, determină un mediu îmbogățit pentru proliferarea microorganismelor cutanate [3].

*C.acnes* este o bacterie gram pozitivă, bacil anaerob/micro-aerofilic, care se găsește în porțiunea profundă a foliculului sebaceu. Acesta produce porfirine (în special coproporfirina III), vizualizabile prin iluminare cu lampa Wood [1].

Adolescenții cu acnee prezintă concentrații mai mari de *C.acnes*, comparativ cu grupurile de control fără acnee [1]. Totuși, nu există o corelație semnificativă între numărul microorganismelor *C.acnes* prezente la nivelul foliculului sebaceu și severitatea acneei [15].

Deși prezența microorganismelor de *C.acnes* nu poate fi considerată ca singura responsabilă de apariția leziunilor inflamatorii, totuși numărul crescut de foliculi inflamați, comparativ cu foliculii normali, colonizați cu *C.acnes*, sugerează rolul jucat de aceste microorganisme în procesul inflamator din acnee și teoria privind

implicarea lor în patogeneza acneei. Semnificația biologică a acestui lucru este discutabilă. Leziunea inflamată poate fi ea însăși un mediu îmbogățit pentru proliferarea microorganismelor cutanate. Micromediul acesta, din cadrul unității pilosebacee, produs de bacterii, reprezintă un precursor al leziunilor de acnee. Tulpinile de *C.acnes* modulează expresia markerilor imunitari, în mod diferit, atât la nivelul genelor, cât și al proteinelor. *C.acnes* tip IA1 prin producția de factori de virulență de tip CAMPs având consecința declanșarea producției de factori proinflamatori și *C.acnes* tip III, prin stimularea expresiei PAR-2, TNF- $\alpha$ , metaloproteinazelor matricei 13 și inhibitorul tisular al matricei metaloproteinazei, au probabil cel mai mare potențial inflamator [9, 21, 22, 23].

Există o diferență între producția de citokine proinflamatorii, influențată de *C.acnes* și LPS (lipopolizaharide). LPS stimulează CXCL8, TNF- $\alpha$  și ILE1 $\alpha$ ; *C.acnes* stimulează CXCL8 și TNF- $\alpha$ , el neavând efect asupra ILE1 $\alpha$  [9].

Noile descoperiri arată că *C.acnes* induce stimularea IL17 în mononuclearele din sângele periferic, dar și prezența lor în infiltratul perifolicular comedonian. Aceste descoperiri arată că acneea ar putea fi o afecțiune mediată de T helper de tip 17 [9].

Kistowska și colaboratorii arată că, în leziunile de acnee, IL17A, citokinele efectoare Th1 și Th17, factorii de transcripție și receptorii de chemokine au niveluri crescute [9].

Peretele celular al *C.acnes* conține un antigen carbohidrat care stimulează dezvoltarea de anticorpi [3]. Anticorpul anti *C.acnes* intensifică răspunsul inflamator, prin activarea complementului și inițierea unei cascade de evenimente pro-inflamatorii [3]. *C.acnes* stimulează inflamația prin declanșarea unui răspuns de hipersensibilitate întârziată

și prin producția crescută de lipaze, proteaze, hialuronidaze și factori chemotactici [3].

Patogenitatea *C.acnes* se explică prin eliberarea directă de lipaze, factori chemotactici și enzime care contribuie la ruperea comedonului, precum și la stimularea celulelor inflamatorii și a keratinocitelor care produc mediatori pro-inflamatori și specii reactive de oxigen [1]. *C.acnes* crește expresia receptorilor Toll-like 2 și 4 de la nivelul keratinocitelor [1]. Prin activarea receptorilor TLR2, *C.acnes* stimulează eliberarea unor mediatori pro-inflamatorii precum IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-12, factor de necroză tumorală- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] și matrix metaloproteinazele 26–28 [1]. IL-8 duce la recrutarea neutrofilelor, eliberarea enzimelor lizozomale și perturbarea ulterioară a epitelului folicular, în timp ce IL-12 promovează răspunsurile Th 1 [1].

S-a demonstrat, de asemenea, că *C.acnes* activează receptorul NOD-like al Proteinei 3 (NLRP3) a inflamazomilor din citoplasma atât a neutrofilelor, cât și a monocitelor, ducând la eliberarea de substanțe proinflamatorii. IL-1p29.

În cele din urmă, *C.acnes* poate induce diferențierea monocitelor în două subtipuri distincte de celule imune înnăscute: -1- macrofage CD209+, care sunt mai eficiente în procesul de fagocitoză și a căror dezvoltare este promovată de tretinoină; și -2-celule dendritice CD1b + care activează celulele T și eliberează citokine proinflamatorii [3].

## **SECVENȚA PATOLOGICĂ A EVENIMENTELOR ÎN ACNEE**

Formarea microcomedoanelor este cea mai timpurie modificare observabilă [3]. Există multe dezbateri dacă seboreea din anumiți foliculi predispuși la acnee sau comedogeneza este factorul declanșator

[3]. Colonizarea ductului cu *C.acnes* și inflamația sunt stadii târzii în dezvoltarea acneei, chiar dacă adesea inflamația și severitatea acesteia sunt cele care determină apariția leziunilor clinice [3]. (Fig. 1)

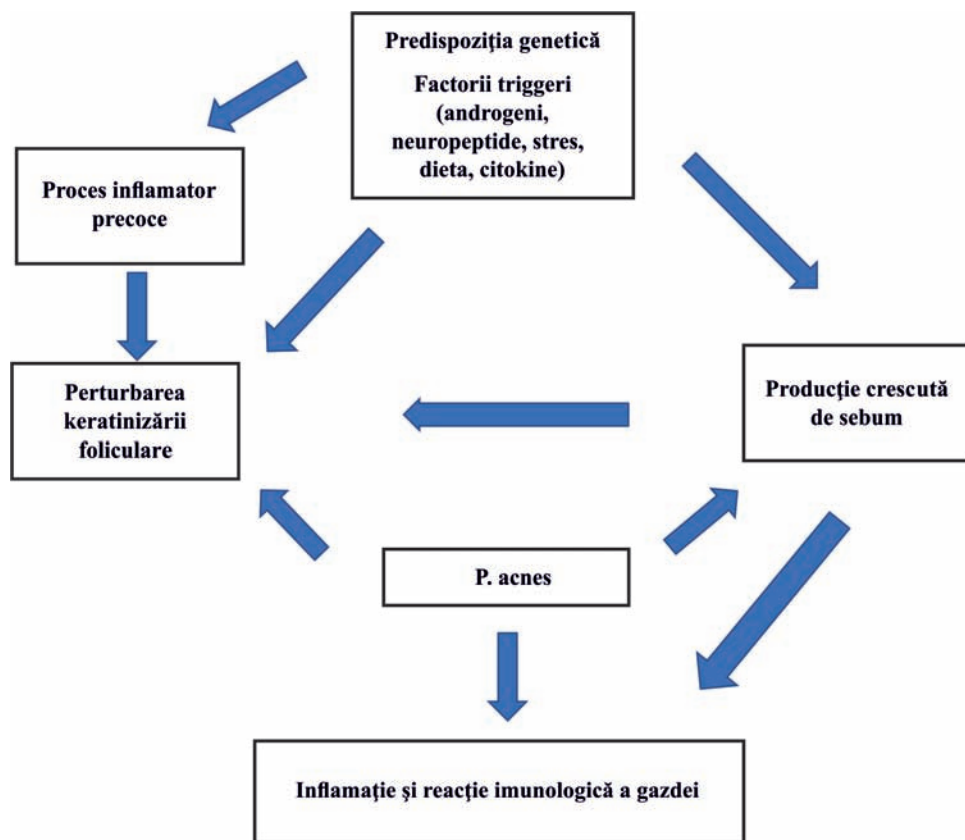


Figura 1. Acneea și factorii interconectați

Acneea vulgară este o boală inflamatorie cronică în care sunt implicați o serie de factori (androgeni, neuropeptide reglatorii, factori de mediu, liganzi PPAR) capabili să perturbe procesul fiziologic de keratinizare la nivelul foliculilor sebacei, ducând astfel la formarea



comedoanelor și leziunilor inflamatorii. Lipidele și citokinele pro-inflamatorii acționează ca mediatori în formarea leziunilor acneice. C.acnes nu este inițial implicat, însă mediază evenimentele ulterioare care conduc la agravarea leziunilor.

## BIBLIOGRAFIE

---

1. Bologna J.L, Schaffer J.V, Cerroni L, Fourth edition China: Elsevier, 2018, ISBN 978-0-7020-6275-9. Section 6, Chapter 36 : Acne vulgaris, 588-589.
2. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
3. Christopher E. M. Griffiths, Jonathan Barker, Tanya Bleiker, Robert Chalmers, Daniel Creamer, Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition, Wiley Blackwell, 2016, Chapter 90, 2343-2408
4. Heng A.H.S, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*.2020;10(1):5754.
5. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(3):474-85.
6. S.K J, Sureshkumar R, Ijpsr. A comprehensive review on acne, its pathogenesis, treatment, in-vitro and in-vivo models for induction and evaluation methods. 2019.
7. Lynn D.D, Umari T, Dunnick C.A, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent health, medicine, and therapeutics*. 2016; 7:13-25.
8. Silverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population-based study. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(5):1136-42.
9. Burns T, Breathnach S, Griffiths C, Cox N, Rook's Textbook of Dermatology, Seventh Edition, Blackwell Science, 2004, Chapter 43, 2137-2197
10. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, et al. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French

- adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology*. 2015;230(1):34-9.
11. Silverberg NB. Whey protein precipitating moderate to severe acne flares in 5 teenaged athletes. *Cutis*. 2012;90(2):70-2.
  12. Emirođlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2015;32(4):281-5.
  13. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2007;21(3):326-33.
  14. Karada AeS, Balta I et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case-controlled study. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2019;154 2:177-85.
  15. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Seventh Edition of Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Mc Graw Hill, 0-07-154448-8, Chapter 78: Acne vulgaris and acneiform eruptions, 690-692
  16. Dréno, B., Dagnelie, M.A., Khammari, A. *et al.* The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol* **21**, 18–24 (2020).
  17. Corvec, Stéphane, et al. „Taxonomy and phylogeny of Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes in inflammatory skin diseases.“ *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Vol. 146. No. 1. Elsevier Masson, 2019.
  18. Coenye T, Honraet K, Rossel B, Nelis HJ. Biofilms in skin infections: Propionibacterium acnes and acne vulgaris. *Infect Disord Drug Targets*. 2008 Sep;8(3):156-9. doi: 10.2174/1871526510808030156. PMID: 18782032.
  19. Poudel A, Oludiran A, Sözer EB, Casciola M, Purcell EB, Muratori C. Growth in a biofilm sensitizes Cutibacterium acnes to nanosecond pulsed electric fields. *Bioelectrochemistry*. 2021 Aug;140:107797. doi: 10.1016/j.bioelechem.2021.107797. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33773215.
  20. Zeng R, Xu H, Liu Y, Du L, Duan Z, Tong J, He Y, Chen Q, Chen X, Li M. miR-146a Inhibits Biofilm-Derived Cutibacterium acnes-Induced Inflammatory Reactions in Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2019 Dec;139(12):2488-2496.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1161. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31194941.

21. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-792. Published 2020 Jul 29. doi: 10.12688/f1000research.25588.1
22. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(Suppl 1):18-24. doi:10.1007/s40257-020-00531-1
23. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32 Suppl 2:5-14. doi: 10.1111/jdv.15043. PMID: 29894579.

## MANIFESTĂRI CLINICE

*Diana Maria Ciurduc, Ștefana Bucur*

---

Acneea vulgară este una dintre cele mai frecvente afecțiuni inflamatorii cronice cu prezentare la dermatolog având un impact psihosocial negativ semnificativ. Într-un studiu publicat în 2017 privind povara globală a bolilor [1], s-a evidențiat că afecțiunile cutanate contribuie în procent de 1,79%, acneea vulgară ocupând al doilea loc după dermatită (atopică, seboreică, de contact), fiind o cauză majoră de dizabilitate la nivel mondial.

Tabloul clinic poate varia considerabil, de la acnee comedoniană ușoară la afectare sistemică fulminantă. Deși toate grupele de vârstă pot fi afectate, vârful de incidență este în perioada adolescenței. Băieții și bărbații caucazieni au tendința de a avea boală nodulo-chistică mai severă decât alte grupuri. Un risc crescut de dezvoltare a acneei îl prezintă persoanele cu cariotip XYY sau tulburări endocrine, cum ar fi sindromul ovarelor polichistice, hiperandrogenism, hipercortizolism și pubertate precoce. Pacienții cu aceste afecțiuni tind să prezinte acnee mai severă, care este mai puțin responsivă la terapia standard [2].

### **1. Diagnosticul clinic al acneei vulgare**

Anamneza atentă, istoricul și examenul clinic al pacientului cu acnee trebuie luate în considerare pentru o evaluare pertinentă.

1.1. **Anamneza și istoricul pacientului** reprezintă o componentă importantă a evaluării, deosebit de utilă pentru identificarea pacienților cu acnee cauzată sau exacerbată de o expunere externă (acneea indusă de medicamente) sau care ar putea avea nevoie de o evaluare suplimentară pentru o boală asociată (hiperandrogenism, acneea fulminans, SAPHO - sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză și osteită).

Informațiile culese din istoricul pacientului pot fi utile pentru ghidarea tratamentului. Acestea sunt: sexul, vârsta de debut a acneei și vârsta actuală, stilul de viață / hobby-uri, ocupația, tratamentele curente și anterioare, utilizarea produselor de cosmetică, filtrelor de protecție solară, produselor de spălare, emolientelor, istoricul menstrual, medicamentele administrate: corticosteroizi, contraceptive orale, steroizi anabolizanți. De asemenea, ne interesează bolile asociate, istoricul familial (inclusiv severitatea acneei, sindromul ovarelor polichistice, bolile inflamatorii).

1.2. **Diagnosticul clinic** se bazează pe recunoașterea leziunilor tipice de acnee (comedoane închise, comedoane deschise, papule inflamatorii, pustule, noduli, cicatrice) într-o distribuție caracteristică (în zone cu glande sebacee bine dezvoltate, de exemplu: față, piept, umeri, spate sau brațe) în timpul examenului clinic al pielii.

Examenul clinic mai poate evidenția: tipul pielii (gras versus uscat), culoarea / fototipul, distribuția acneei (“zona T” a feței, obraji, linia maxilarului, gât, torace, spate, membre superioare), gradul general de implicare (ușor, moderat sau sever), morfologia leziunilor (comedoane, papule, pustule, noduli, chisturi, traiecte sinusale), cicatricile (sub formă de depresiuni punctiforme, hipertrofice, atrofile), modificările pigmentare postinflamatorii [2].

**În majoritatea cazurilor, leziunile acneice sunt polimorfe, de tip inflamator și neinflamator:**

**Acneea neinflamatorie** este caracterizată prin comedoane deschise și închise. Comedoanele închise (puncte albe) sunt în general mici papule (~1 mm) de culoarea tegumentului, fără orificiu folicular aparent sau eritem asociat. În contrast, comedoanele deschise (puncte negre) prezintă orificii foliculare dilatate, vizibile, care sunt umplute cu miez de keratină aderentă. Depozitele de melanină și oxidarea lipidelor în detritusuri pot fi responsabile de culoarea negricioasă.

**Acneea inflamatorie** este caracterizată prin papule, pustule și noduli în grade variate de severitate. Tipic, papulele eritematoase măsoară de la 1 la 5 mm în diametru. Pustulele tind să fie aproximativ egale ca mărime și sunt umplute cu material purulent și floră normală, inclusiv *Cutibacterium acnes*. Pe măsură ce severitatea leziunilor progresează, se formează nodulii care devin puternic inflamați, indurați și sensibili. Pseudochisturile acneei sunt mai profunde și sunt umplute cu o combinație de puroi și lichid serosanguinolent. La pacienții cu acnee nodulochistică severă, aceste leziuni confluează frecvent pentru a forma plăci mari, complexe, inflamate, care pot include traiecte sinusale.

**Leziuni postinflamatorii** se întâlnesc de asemenea la pacientul cu acnee: macule hiperpigmentate, cicatrice de diferite tipuri (moi, fibroase, deprimare, hipertrofice, cheloidiene), atrofie maculară.

Clinicianul poate aprecia severitatea acneei folosind scala GEA (Global Evaluation Acne) Tabel 1 [3].

**Tabel 1. Scala GEA (Global Evaluation Acne)**

<b>0 (fără leziuni)</b>	Poate fi prezentă pigmentare reziduală și eritem.
<b>1 (rare comedoane)</b>	Închise sau deschise, dispersate și papule rare.
<b>2 (acnee ușoară)</b>	Mai puțin de jumătate de față afectată. Sunt prezente câteva comedoane închise și deschise și câteva papulo-pustule.
<b>3 (acnee medie)</b>	Mai mult de jumătate de față este afectată. Sunt prezente numeroase papulo-pustule și numeroase comedoane deschise și închise. Poate fi prezent și un nodul.
<b>4 (acnee severă)</b>	Toată fața este afectată, fiind acoperită de numeroase papulo-pustule, comedoane deschise și închise și rari noduli.
<b>5 (acnee foarte severă)</b>	Acnee inflamatorie acoperind întreaga față cu noduli.

Un alt scor ce poate fi folosit pentru evaluarea acneei (în regiunea submandibulară) la femei este AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool) Tabel 2 [4].

**Tabel 2. AFAST (Adult Female Acne Scoring Tool)**

<b>0</b>	Fără leziuni - Poate fi prezentă hiperpigmentare postinflamatorie și eritem.
<b>1</b>	Rare papule, pustule și/sau comedoane
<b>2</b>	Câteva papule, pustule și/sau comedoane - Mai puțin de 25 % din zona afectată. Poate fi prezent un nodul/chist
<b>3</b>	Numeroase papule, pustule și/sau comedoane și cel puțin 25 % din zona afectată - două sau mai multe formațiuni nodulare/chisturi

Tratamentul precoce al acneei este esențial pentru prevenirea defectelor cosmetice persistente din cauza cicatricelor. Eritemul și



hiperpigmentarea postinflamatorie persistă adesea după rezolvarea leziunilor inflamatorii de acnee. Deși modificările pigmentare se estompează de obicei peste mai multe luni dacă acneea este controlată, ocazional ele pot fi permanente. Din păcate, cicatricile atrofice sub formă de depresiuni punctiforme sau cicatricile hipertrofice (cel mai frecvent pe trunchi) sunt deseori sechele ale acneei nodulo-chistice [2].

**În funcție de leziunile care predomină (deoarece ele pot coexista), acneea poate fi clasificată astfel:**

- a) **Acneea comedoniană:** comedoane deschise și închise dispuse mai ales la nivelul feței; debutează la pubertate inițial pe nas apoi pe frunte și pe obraji; de obicei se asociază cu seboreea.

**Tabel 3. Diagnosticul diferențial al acneei vulgare comedoniene**

(adaptat după Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4<sup>th</sup> ed. London: Elsevier; 2018.)

<b>Diagnosticul diferențial al acneei vulgare – comedoniene</b>	
<b>Comedoane închise</b>	<b>Comedoane deschise</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Milia</li> <li>❖ Osteoma cutis</li> <li>❖ Hiperplazie sebacee</li> <li>❖ Pseudoacneea cutelor nazale</li> <li>❖ Siringoame</li> <li>❖ Tricoepitelioame</li> <li>❖ Tricodiscoame, fibrofoliculoame</li> <li>❖ Chisturi eruptive cu păr vellus, steatocistom multiplex</li> <li>❖ Miliun coloid</li> <li>❖ Acnee exacerbată de corticosteroizi sistemici sau steroizi anabolizanți</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Acnee de contact</li> <li>❖ Acnee exacerbată de corticosteroizi sistemici sau steroizi anabolizanți</li> <li>❖ Trichostasis spinulosa</li> <li>❖ Sindromul Favre–Racouchot</li> <li>❖ Pseudoacneea cutelor nazale - nev comedonian</li> <li>❖ Sindromul hamartomului folicular bazaloid</li> <li>❖ Comedoane familiale diskeratozice</li> <li>❖ Boala Dowling–Degos</li> <li>❖ Comedoane induse de radiație</li> </ul>

(continuare tabelul 3)

<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Acnee de contact (ocupațională, de pomadă, cosmetică, mecanică; cloracnee)</li> <li>❖ Mucinoză foliculară</li> <li>❖ Micozis fungoid folicular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Comedoane flexurale ale copilului (adesea o singură leziune cu dublu orificiu)</li> <li>❖ Por dilatat al lui Winer (o singură leziune)</li> <li>❖ Tricofoliculom (de obicei o singură leziune)</li> <li>❖ Trichodisplazia spinuloasă, pitiriazis rubra pilar tip VI, mielom multiplu, demodecidoză, mucinoză foliculară și indusă de medicamente (BRAF inhibitori, ciclosporina, acitretin)</li> </ul>
--	---

Deși acneea vulgară clasică este de obicei ușor recunoscută clinic, diagnosticul diferențial al erupțiilor acneiforme este larg și depinde de vârsta de debut, morfologia leziunilor și localizarea acestora.

Acneea vulgară predominant comedoniană trebuie să fie diferențiată de erupțiile comedoniene cauzate de ocluzia sau fricțiunea foliculară, inclusiv acneea mecanică, acneea cosmetică și acneea profesională; istoricul, precum și localizarea pot ajuta la diagnosticarea acestor forme de „acnee de contact”. *Hiperplazia sebacee*, o manifestare foarte frecventă la adulți, este relativ neobișnuită la adolescenți. Aceste papule gălbui, lobulate apar în primul rând pe frunte și pe obraji.

Un comedon solitar mărit este mai bine clasificat ca un *por dilatat Winer*.

Comedoanele deschise multiple sunt grupate în regiunea malară laterală în *sindromul Favre –Racouchot* sau apar într-o manieră liniară în *nevus comedonicus*. Dacă mai multe fire de păr vellus apar dintr-un orificiu folicular dilatat în asociere cu detritusuri keratinocitare, diagnosticul probabil este *trichostasis spinulosa*. Cea mai comună localizare este nasul.

Angiofibromele și tumorile anexelor de origine foliculară, de ex. *tricoepitelioamele, tricodiscoamele și fibrofoliculoamele*, adesea prezintă multiple papule faciale. Acestea sunt de obicei neinflamatorii, iar tricoepitelioamele sunt concentrate în pliurile nazolabiale. Papulele și nodulii chistici închiși neinflamatori localizați la nivelul toracelui central și pe spate caracterizează *steatocistomul multiplex*. Această tulburare autozomal dominantă trebuie diferențiată de o afecțiune clinică conexasă, *chisturile eruptive ale părului vellus*. Aceste chisturi mai mici se pot inflama și, după cum sugerează și numele, conțin mai multe fire de păr vellus care pot fi vizualizate histologic cu ușurință.

- b) **Acneea papulo-pustuloasă**: leziuni inflamatorii papulo-pustuloase; comedoane puține sau absente. Dacă inflamația se extinde în profunzime se formează noduli duri, dureroși, furuncule cu risc mare de vindecare cu cicatrice. Se însoțesc constant de seboree și prezintă evoluție cronică; toracele poate fi implicat.
- c) **Acneea nodulo-chistică** este cea mai severă formă, afectează predominant bărbații și se caracterizează prin polimorfismul leziunilor: comedoane, papulo-pustule acoperite de cruste hematice sau melicerice, noduli, chisturi. Chisturile au conținut fetid și uneori comunică prin traiecte tuneliforme multiple,

sinuoase ce disecă țesutul subcutanat. Se însoțește de sebooree abundentă; afectează fața, partea superioară a trunchiului, brațele, antebrățele, gâtul, scalpul, fesele. Frecvent se pot dezvolta cicatrice cheloide și atrofice [5,6].

**Tabel 4. Diagnosticul diferențial al acneei vulgare inflamatorii**

(adaptat după Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. London: Elsevier; 2018.)

<b>Diagnosticul diferențial al acneei vulgare – inflamatorii</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozacee</li> <li>• Dermatita periorală/periorificală</li> <li>• Demodecidoza (adulti &gt; copii)</li> <li>• Foliculita – cultură negativă (flora normală), stafilococică, Gram-negativă, eozinofilică, <i>Pityrosporum</i></li> <li>• Acnee/erupții acneiforme din cauza corticosteroizilor topici sau sistemici, steroizi anabolizanți sau alte medicamente (ex. litiu, inhibitori EGFR)</li> <li>• Pseudofoliculita bărbii, acnee cheloidiană nugală</li> <li>• Pseudoacneea cutelor nazale</li> <li>• Furuncul/carbuncul</li> <li>• Granulom aseptice facial idiopatic (la copii)</li> <li>• Dermatoze neutrofile și hidradenite ecine neutrofile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keratoza pilară</li> <li>• Tricodisplazie spinuloasă (tricodisplazie asociată viral)</li> <li>• Lupus miliaris disseminatus faciei</li> <li>• Excoriații psihogene, leziuni factiția</li> <li>• Mucinoză foliculară</li> <li>• Micozis fungoid folicular</li> <li>• Tinea faciei</li> <li>• Molluscum contagiosum (în special leziunile inflamate)</li> <li>• Angiofibroame</li> <li>• Boala Dowling–Degos</li> <li>• Boala Rosai–Dorfman cutanată</li> <li>• Poliangeita cu granulomatoză (granulomatoza Wegener)</li> <li>• Sindroame asociate cu acnee, ex. PAPA, (PA) PASH, SAPHO, sindromul Apert</li> </ul>

EGFR, receptorul factorului de creștere epidermic; PAPA artrita piogenică, piodermită gangrenoasă și acnee conglobată; (PA) PASH (artrita piogenică), piodermită gangrenoasă, acnee și hidradenită supurativă; SAPHO sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoza și osteită.

Papulele și pustulele inflamatorii din acneea vulgară trebuie să se distingă de numeroasele forme de foliculită, inclusiv variante stafilococice, gram-negative și eozinofilice. În *foliculită*, leziunile sunt relativ monomorfe și comedoanele nu sunt prezente. *Foliculita gram-negativă* poate complica acneea vulgară tratată cu antibiotice orale pe o perioadă prelungită; leziunile inflamatorii apar de obicei centrofacial, inclusiv pe buza superioară și obraji. În schimb, *foliculita cu Pseudomonas* favorizează trunchiul inferior și alte zone acoperite de costumul de baie.

*Foliculita eozinofilică* apare de obicei în cadrul infecției cu HIV și este intens pruriginoasă.

*Pseudofoliculita bărbii și acneea chelodiană nucală* afectează cel mai adesea bărbații de origine africană.

Componenta papuloasă a *rozaceei* favorizează regiunea malară, bărbia și fruntea; prezența telangiectaziilor, absența comedoanelor și antecedentele de eritem tranzitor ușor pot ajuta la stabilirea diagnosticului. Rozaceea apare de obicei la o vârstă mai înaintată decât acneea, dar ambele se pot dezvolta la aceeași persoană. Utilizarea prelungită a corticosteroizilor topici pe față poate duce la leziuni de tip rozacee sau dermatită periorală / periorificală, iar pacienții tratați cu corticosteroizi orali pot dezvolta o erupție papulo-pustuloasă monomorfă care favorizează trunchiul („foliculită steroidiană”). Aceasta poate apărea la orice vârstă și se rezolvă după întreruperea tratamentului cu corticosteroid.

În cele din urmă, *excoriațiile psihogene (nevrotice) și dermatita factiția* localizate pe față, piept și spate pot imita acneea, în special acneea excoriată.

#### d) Alte tipuri de acnee

**Acneea femeilor mature** - acneea inflamatorie la peste 25 de ani este cea mai frecventă la femei și poate fi asociată cu un nivel ridicat de stres. Majoritatea femeilor afectate prezintă tablou clinic similar cu cel al acneei din adolescență, cu un amestec de leziuni inflamatorii și comedoniene care implică diverse zone ale feței și, uneori, ale trunchiului. Deși zona mandibulară este implicată la aproximativ 80% dintre femeile cu această formă, un număr mic prezintă papule inflamatorii, pustule și noduli exclusiv în această localizare (evaluarea severității cu ajutorul scorului AFAST [4]. Jumătate dintre femei raportează persistența acneei lor de la debutul său, adesea în timpul adolescenței, în timp ce un sfert descriu perioade de remisiune urmate de recurențe. Erupțiile premenstruale sunt frecvente, dar numai ~ 20 % dintre femeile cu acnee au menstruații neregulate. Până la 30% dintre cele din ultimul grup au alte semne de hiperandrogenism, cum ar fi hirsutismul și alopecia androgenetică. De asemenea, a fost descrisă o formă de acnee predominant comedoniană, cu debut la adulți, asociată fumatului.

**Acneea fulminans** - este cea mai severă formă de acnee și este caracterizată prin dezvoltarea bruscă de leziuni supurative și nodulare de acnee în asociere cu manifestări sistemice. Această formă neobișnuită afectează în primul rând băieții cu vârsta cuprinsă între 13-22 ani [7]. De obicei, pacienții au acnee ușoară până la moderată înainte de apariția acneei fulminans, când numeroase microcomedoane erup brusc și se inflamează semnificativ. Confluează rapid în plăci friabile, exudative, dureroase, cu cruste hemoragice. Fața, gâtul, trunchiul și brațele sunt toate afectate. Leziunile tind să ulcereze și pot forma cicatrice semnificative.

Leziuni osoase osteolitice pot acompania manifestările cutanate; clavicula și sternul sunt cel mai frecvent afectate, urmate de glezne, humerus și articulațiile sacro-iliace. Manifestările sistemice includ: febră, artralгии, mialгии, hepatosplenomegalie și stare generală severă. Eritemul nodos poate apărea în asociere cu acneea fulminans.

Asocierea de sinovită, acnee, pustuloză, hiperostoză și osteită, poate însoți acneea fulminans în sindromul SAPHO [8]. Acneea fulminans a fost, de asemenea, asociată cu hiperplazia suprarenaliană congenitală cu debut tardiv și utilizarea steroizilor anabolizanți, inclusiv a testosteronului terapeutic.

### **Acneea conglobată și afecțiuni asociate**

Acneea conglobată este o formă rară, dar severă de acnee nodulo-chistică care poate avea un debut eruptiv, dar fără manifestări sistemice. Această formă de acnee recalcitrantă face parte din tetrada de ocluzie foliculară, împreună cu celulita disecantă a scalpului, hidradenita supurativă și sinusul pilonidal.

Asocierea artritei piogenice sterile, a piodermitei gangrenoase și a acneei conglobate poate apărea în contextul unei tulburări autoinflamatorii autozomal dominante denumită *sindrom PAPA*, care este cauzată de mutații în PSTPIP1 (proline–serine–threonine phosphatase interacting protein 1), care codifică interacțiunea proteinei 1 cu prolină-serină-treonină fosfatază. Disfuncția PSTPIP1, care are un rol în reorganizarea actinei și interacționează cu proteina pirină (defectă în febra mediteraneană familială), compromite semnalizarea fiziologică necesară pentru menținerea unui răspuns inflamator adecvat. Mutațiile PSTPIP1 au fost identificate și la un pacient cu sindromul cu artrită piogenică, piodermită gangrenoasă, acnee și hidradenită supurativă (sindromul PAPASH) [2].

**Edemul facial solid** – este o complicație rară, neobișnuită și desfigurantă a acneei vulgare. Din punct de vedere clinic, există o distorsiune a liniei mijlocii a feței și obrajilor din cauza tumefierii țesuturilor moi. Indurația poate fi însoțită de eritem. Se consideră că afectarea drenajului limfatic și prezența fibrozei (potențial indusă de mastocite) în cadrul inflamației cronice sunt implicate în patogeneza edemului facial solid și un raport al apariției sale la gemenii identici cu acnee sugerează că factorii genetici pot avea, de asemenea, un rol. La pacienții cu rozacee au fost descrise modificări similare.

**Tabel 5. Diagnosticul diferențial al edemului facial solid secundar acneei vulgare**

(adaptat după Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. London: Elsevier; 2018.)

<b>Diagnosticul diferențial al edemului facial solid secundar acneei vulgare</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edem facial solid secundar rozaceei</li> <li>▪ Sindromul Melkersson–Rosenthal, sarcoidoza (ex. Sindromul Heerfordt), lepra lepromatoasă</li> <li>▪ Limfom (cu limfocite B/T), leukemia cutis, angiosarcom</li> <li>▪ Scleromixedem, mixedem, mucinoză cutanată autolimitată (juvenilă)</li> <li>▪ Boală mixtă de țesut conjunctiv (ex. dermatomiozită, lupus eritematos, boala Still)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Angioedemul (durează &lt; 24–72 ore), deficiență a inhibitorului esterazei C1 (durează 2–3 zile), sindromul blefarochalazis/sindromul Ascher</li> <li>▪ Sindromul Sweet sau celulita – debut mai brusc</li> <li>▪ Obstrucție de venă cavă superioară</li> <li>▪ Malformație limfatică</li> <li>▪ Pahidermoperiostoza și alte boli genetice cu facies grosier</li> <li>▪ Trichineloză, amiloidoză sistemică primară</li> </ul>



Deși fluctuațiile de severitate sunt frecvente, edemul facial solid nu se rezolvă de obicei spontan.

**Acneea neonatală (pustuloza cefalică neonatală)** - apare la mai mult de 20% dintre nou-născuții sănătoși. Leziunile apar de obicei la vârsta de 2-4 săptămâni [9] și, în general, se rezolvă în primele 3 luni de viață. Apar papulo-pustule mici (nu comedoane) în primul rând pe obraji, frunte, pleoape și bărbie, deși pot fi implicate și gâtul și trunchiul superior.

Patogeneza acneei neonatale a fost un subiect controversat. Un răspuns inflamator la speciile de *Malassezia* (*sympodialis*, *furfur*) a fost propus ca etiologie de către unii investigatori, ducând la redenumirea bolii ca „*pustuloză cefalică neonatală*”. Răspunsul clinic la tratamentul cu imidazoli topici (ketoconazol 2%) susține această părere. De asemenea, se crede că glandele sebacee active și rata ridicată de excreție a sebumului la nou-născuți joacă un rol important. Scăderea substanțială a producției de sebum după primele câteva luni de viață ajută la explicarea perioadei limitate de susceptibilitate la acneea neonatală.

În perioada neonatală, acneea trebuie diferențiată de alte dermatoze comune. *Hiperplazia sebacee* apare la majoritatea nou-născuților sănătoși, prezentându-se ca papule gălbui tranzitorii pe obraji, nas și frunte.

*Miliaria rubra* este, de asemenea, foarte frecventă în perioada neonatală, când supraîncălzirea și înfășatul pot provoca obstrucție temporară a canalului ecrin care duc la formarea de mici papulo-pustule inflamatorii. *Milia* albă mică este adesea evidentă pe obraji și nasul nou-născuților, dar în general se rezolvă în câteva luni.

**Tabel 6. Diagnosticul diferențial al acneei neonatale**(adaptat după Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 4<sup>th</sup> ed. London: Elsevier; 2018)

<b>Diagnosticul diferențial al acneei neonatale (pustuloza cefalică neonatală)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hiperplazia sebacee</li> <li>✓ Milia</li> <li>✓ Miliaria rubra (în special forma pustuloasă)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Infecții candidozice</li> <li>✓ Erupții papulo-pustuloase ale sindromului hiper-IgE</li> <li>✓ Erupții veziculo-pustuloase ale patologiilor mieloproliferative de tranziție</li> </ul>

**Acneea infantilă** - apare de obicei la vârsta de 2-12 luni. Spre deosebire de acneea neonatală, formarea de comedoane predomină și se pot dezvolta cicatrici atrofice la jumătate dintre pacienți. Ocazional se observă noduli adânci, supurați. Patogeneza sa reflectă producția de androgeni intrinsecă acestei etape de dezvoltare, inclusiv niveluri ridicate de LH, care stimulează producția testiculară de testosteron la băieți în primele 6-12 luni de viață și niveluri crescute de DHEA (dehidroepiandrosteron) produse de glanda suprarenală infantilă a băieților, cât și a fetelor. Aceste niveluri de androgeni scad în mod substanțial până la vârsta de 12 luni și rămân la niveluri mai mici până la adrenarhă. Pacienții cu acnee infantilă trebuie evaluați pentru semne de hiperandrogenism, pubertate precoce sau creștere anormală; dacă aceste constatări sunt prezente, trebuie efectuată o evaluare endocrinologică, inclusiv o radiografie de mână/articulație radio-carpiană pentru a determina vârsta oaselor și testarea de laborator a nivelurilor hormonale.

Acneea infantilă se rezolvă de obicei în 6-18 luni și rămâne în remisiune până în jurul pubertății, observându-se un risc crescut de acnee severă în timpul adolescenței.

**Acneea copilăriei** – acneea prezentă între 1 și 7 ani. Fiind o perioadă neobișnuită pentru dezvoltarea acneei datorită repausului producției de androgeni, ar trebui luată în considerare posibilitatea unei afecțiuni hiperandrogenice subiacente, cum ar fi adrenarha precoce, hiperplazia suprarenală congenitală sau o tumoră secretoare de androgeni. În plus, față de un istoric amănunțit și examenul clinic obiectiv pentru a evalua semnele de hiperandrogenism și pubertatea precoce, trebuie revizuită cu atenție curba de creștere a copilului și trebuie efectuată o radiografie a mâinii sau articulației radio-carpene dacă există semne de creștere accelerată. Este necesară o evaluare endocrinologică completă în cazul în care sunt prezente anomalii.

### **Acneea preadolescentină**

De regulă, acneea începe să se dezvolte la copiii cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 ani, adesea înainte de alte semne de maturare pubertală. Acneea preadolescentină tinde să fie în primul rând comedoniană și favorizează fruntea și regiunea centro-facială („zona T”). Sindromul ovarului polichistic (PCOS) și alte anomalii endocrinologice trebuie luate în considerare atunci când acneea este neobișnuit de severă sau însoțită de semne de hiperandrogenism.

**Acneea excoriată** - apare mai frecvent la femeile tinere, la care poate fi denumită ca *acnee excoriată a femeilor tinere*. Comedoanele tipice și papulele inflamatorii sunt excoriate sistematic într-un mod ritualic, lăsând eroziuni cu cruste care pot forma cicatrice. Eroziunile liniare sugerează auto-manipulare și ar trebui luată în considerare o componentă psihiatrică subiacentă. Persoanele cu tulburări de anxietate, obsesiv-compulsive sau cu dismorfii ale corpului sunt

deosebit de expuse riscului, iar antidepresivele sau psihoterapia pot fi de ajutor la acești pacienți.

### **Acneea asociată cu tulburări endocrine**

Deși majoritatea pacienților cu acnee nu prezintă tulburări endocrine evidente, hiperandrogenismul ar trebui suspectat la femei și adolescente cu cicluri menstruale neregulate. Acneea la astfel de pacienți este adesea severă sau mai dificil de tratat, iar debutul poate fi destul de brusc. Alte semne și simptome de hiperandrogenism la femei și copii includ: hirsutismul, îngroșarea vocii, alopecie androgenetică, clitoromegalie cu fuziune labială posterioară și creșterea libidoului [10].

Rezistența la insulină și acanthosis nigricans pot apărea în asociere cu hiperandrogenismul în sindromul HAIR-AN [hiperandrogenism (HA), insulin resistance (IR) și acanthosis nigricans (AN)]. Acești pacienți prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare și diabet zaharat și trebuie monitorizați corespunzător [2].

Evaluarea pacienților suspectați de hiperandrogenism include un istoric amănunțit și examinare clinică obiectivă; vârsta pacientului și statutul pubertar sunt, de asemenea, parametri importanți. Copiii prepubertali, fetele adolescente și femeile cu semne de hiperandrogenism ar trebui să fie supuși unei evaluări adecvate și nu ar trebui efectuate analize de laborator în timpul administrării contraceptivelor orale [10]. Analizele de laborator inițiale includ de obicei nivelurile serice de testosteron total și liber, dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) și 17-hidroxiprogesteron. Pacienților cu constatări clinice sugestive de hipercortizolism ar trebui, de asemenea, să le fie evaluate inițial nivelul de cortizol salivar nocturn,

nivelul de cortizol urinar în 24 de ore sau testul de suprimare cu dexametazonă în doze mici. Radiografia mâinii și a articulației mâinii pentru evaluarea vârstei osoase ar trebui efectuată la copiii pre-pubertari.

### **Acneea asociată cu sindroame genetice**

*Sindromul Apert* (acrocefalosindactilia de tip I) este o tulburare autozomal dominantă care prezintă sinostoze desfigurante ale oaselor mâinilor și picioarelor, corpurilor vertebrale și craniului. Persoanele afectate au o incidență crescută de *acnee severă*, cu debut precoce, care tinde să fie nodulo-chistică și să aibă o distribuție mai largă decât în acneea clasică, implicând adesea regiunile extensoare ale brațelor, feselor și coapselor. Acneea la pacienții cu sindrom Apert este de obicei rezistentă la terapie, deși s-a raportat că isotretinoinul este benefic. Alte manifestări cutanate în această tulburare pot include: seboree marcată, anomalii ale unghiilor (de ex. o singură unghie pentru al doilea până la al patrulea deget) și hipopigmentare difuză a părului și a pielii. De remarcat, sindromul Apert rezultă din activarea mutațiilor în FGFR2, care codifică receptorul 2 al factorului de creștere al fibroblastelor; s-a constatat că mozaicismul pentru aceleași mutații FGFR2 stă la baza *nevilor acneiformi / comedonieni*. Semnalizarea FGFR2 s-a dovedit a avea efecte asupra proliferării foliculare a keratinocitelor, lipogenezei sebacee și producției inflamatorii de citokine.

*Sindromul dermatocardio-scheletic Borrone*, o tulburare autozomal recesivă cauzată de mutații SH3PXD2B, se caracterizează prin facies dismorf, piele îngroșată, *acnee conglobată*, anomalii vertebrale și prolapsul valvei mitrale [2].

## **Erupții acneiforme**

### **a) Acneea indusă de medicamente**

Erupțiile acneiforme (de ex. foliculita) pot să apară ca un efect secundar al unor medicamente. O erupție bruscă, monomorfă cu papule și pustule inflamatorii este adesea observată în acneea indusă de medicamente, spre deosebire de morfologia heterogenă a leziunilor observate în acneea vulgară. Atunci când nu se obține un istoric al utilizării medicamentelor prescrise, o revizuire cuprinzătoare a tuturor medicamentelor fără prescripție medicală și a suplimentelor, precum și a procedurilor medicale recente, poate dezvălui agentul responsabil.

Cauzele frecvente de acnee indusă de medicamente sunt: steroizii anabolici (ex. danazol, testosteron), bromidele, corticosteroizii, corticotropina, inhibitorii EGFR, iodurile, izoniazida, litiul, inhibitorii MEK (ex. trametinib), fenitoina, progestinele. Mai rar, pot determina acnee: azatioprina, ciclosporina, disulfiramul, etosuximida, fenobarbitalul, propiltiouracilul, psoralen-UVA (PUVA terapia), chinidina, quetiapina, inhibitorii TNF, vitaminele B6 și B12.

Culturiștii și sportivii trebuie să fie întrebați cu privire la utilizarea steroizilor anabolizanți.

Corticosteroizii intravenoși sau orali în doze mari induc de obicei erupții acneiforme caracteristice cu o predilecție a leziunilor pe toracele anterior și posterior. Acneea indusă de steroizi (și rozaceea) poate rezulta și din utilizarea necorespunzătoare a corticosteroizilor topici pe față. Papulele și pustulele inflamate se dezvoltă pe un fond de eritem care favorizează distribuția aplicării corticosteroizilor. Eventual, leziunile se rezolvă după întreruperea corticosteroidului, deși „dependența de steroizi” poate duce la apariția unor erupții prelungite și severe după întrerupere.

Inhibitorii receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR, epidermal growth factor receptor) utilizați pentru tratamentul tumorilor solide prezintă, de asemenea, o incidență ridicată a erupțiilor acneiforme papulo-pustuloase.

#### **b) Acneea profesională**

Expunerea la locul de muncă la substanțe insolubile, care obstruează foliculul pilo-sebaceu, este responsabilă de acneea profesională. Agenții cauzali includ uleiuri de tăiere, produse pe bază de petrol, hidrocarburi aromatice clorurate și derivați de gudron de cărbune. Comedoanele domină tabloul clinic, cu un număr variat de papule, pustule și leziuni chistice distribuite în zonele expuse, precum și în zonele acoperite.

#### **c) Acneea cosmetică**

Acneea facială comedoniană, cu o predominanță a comedoanelor închise, se poate dezvolta în zonele expuse cronic la produsele cosmetice care produc ocluzie foliculară (acnee cosmetică) sau la produsele pentru păr [2,11].

#### **d) Cloracneea**

Cloracneea este cauzată de expunerea la hidrocarburi aromatice halogenate. De obicei, se dezvoltă la câteva săptămâni după expunerea sistemică, care poate fi prin absorbție percutanată, inhalare sau ingestie. Au fost implicați agenți găsiți în conductoare și izolatoare electrice, precum și insecticide, fungicide, erbicide și conservanți pentru lemn. Leziunile asemănătoare comedoanelor și chisturilor gălbui, cu inflamație asociată relativ redusă, afectează cel mai frecvent zonele malare și retroauriculare ale capului și gâtului, precum și axilele și scrotul. Extremitățile, fesele și trunchiul sunt implicate în mod

variabil. Leziunile chistice se pot vindeca cu cicatrice semnificative, iar starea poate persista câțiva ani după încetarea expunerii. Manifestări suplimentare pot include hipertricoza și colorația cenușie a pielii.

e) **Acneea mecanică** se datorează obstrucției mecanice și frecării repetate a ostiumurilor pilosebacee. Rezultatul este formarea comedoanelor. Cauzele ortopedice pot fi: acneea mecanică la axile datorită utilizării cârjelor și acneea bonturilor de amputație din cauza fricțiunii de proteze. Un exemplu clasic de acnee mecanică este gâtul violonistului, în cazul în care traumatismele repetitive de la plasarea viorii pe zona laterală a gâtului duc la o placă hiperpigmentată, lichenificată, bine delimitată, cu comedoane. Zonele implicate distribuite liniar și geometric sugerează acneea mecanică [11].

f) **Acneea tropicală** - este o erupție acneiformă foliculară care apare după expunerea la căldură extremă. Aceasta poate apărea în zonele cu climă tropicală sau secundar mediilor ocupaționale (lucrătorii la cuptoare). Din punct de vedere istoric, acneea tropicală a cauzat morbiditate semnificativă în rândul trupelor militare. De obicei, se observă o acnee nodulo-chistică puternic inflamată care implică trunchiul și fesele, iar infecția stafilococică secundară este o complicație frecventă.

g) **Acneea la radiații ionizante** - este caracterizată prin papule asemănătoare comedoanelor care apar în zonele de expunere anterioară la radiații ionizante terapeutice. Leziunile încep să apară pe măsură ce faza acută a radiodermitei începe să se rezolve. Razele ionizante induc metaplazie epitelială în folicul, creând dopuri hiperkeratozice aderente care sunt rezistente la expulzie.



#### **h) „Pseudoacneea” cutelor nazale**

Pliul nazal transversal este o linie de demarcare anatomică orizontală localizată în treimea inferioară a nasului, care corespunde punctului de separare dintre cartilajul alar și cartilajul triunghiular. Milia, chisturile și comedoanele se pot alinia de-a lungul acestui pli. Aceste leziuni asemănătoare acneei nu sunt sensibile hormonal și apar în timpul copilăriei înainte de debutul pubertății.

#### **i) Granulomul aseptice facial idiopatic**

Acest nodul nedureros cu aspect acneiform se dezvoltă de obicei pe obrajii copiilor mici (vârsta medie ~3,5 ani). Leziunile multiple sunt neobișnuite. Evaluarea histopatologică relevă un infiltrat limfocitar dermic cu celule gigante de corp străin. În general, culturile sunt negative și leziunile nu răspund la antibioterapie. În cele din urmă, după o medie de un an, leziunile se remit spontan.

#### **j) Comedoanele flexurale ale copiilor**

Această entitate se caracterizează prin comedoane discrete, cu orificiu dublu, localizate în axile și mai rar, la nivel inghinal. Majoritatea pacienților au o singură leziune, iar vârsta medie la diagnostic este de 6 ani, băieții și fetele fiind afectați în mod egal. Ocazional este familial. Nu se asociază cu hidradenita supurativă, acneea vulgară sau pubertatea precoce [2].

## ASPECTE PARACLINICE

*Diana Maria Ciurduc, Ștefana Bucur*

---

Diagnosticul acneei vulgare este de regulă clinic.

1. **Analizele de laborator** sunt indicate atunci când există semne de hiperandrogenism (dismenoree, ciclul menstrual neregulat, hirsutism, alopecie androgenetică, îngroșarea vocii, obezitate) sau în cazul unei forme severe de acnee.

Înțelegerea căilor de producție a hormonilor este esențială în evaluarea stărilor hiperandrogenice. De exemplu, un nivel seric ridicat de DHEAS (dehidroepiandrosteron-sulfat) sau 17-hidroxiprogesteron indică o sursă suprarenală de producție în exces de androgeni. Gradul în care nivelurile acestor hormoni sunt crescute este apoi util în identificarea etiologiei.

Valorile DHEAS în intervalul 4000 - 8000 ng/ml sau nivelurile de 17-hidroxiprogesteron > 3 ng/ml pot fi sugestive pentru hiperplazia suprarenală congenitală. Defectele enzimelor suprarenale, cel mai frecvent 21-hidroxilaza sau 11-hidroxilaza (mai rar), pot determina această patologie. Pacienții cu deficiențe severe ale acestor enzime devin simptomatici în timpul copilăriei, în timp ce cei cu deficiențe parțiale, în adolescență.

Dacă DHEAS seric este  $> 8000$  ng/ml, cu sau fără un nivel crescut de testosteron, trebuie suspectată o tumoră suprarenaliană.

Dacă nivelurile de testosteron (total și liber) sunt crescute și nivelul DHEAS este relativ normal, este probabilă o sursă ovariană. Sindromul ovarului polichistic (PCOS) este cea mai frecventă afecțiune asociată cu un testosteron seric crescut, cu niveluri de obicei cuprinse între 100 și 200 ng/dl. De asemenea, se observă frecvent un raport crescut LH/FSH  $> 2-3$ . Simptomele PCOS includ: cicluri menstruale neregulate, hirsutism, obezitate, rezistență la insulină și fertilitate redusă.

Atunci când nivelurile de testosteron seric depășesc 200 ng/dl, trebuie luată în considerare o tumoră ovariană.

În formele severe de acnee, se pot pune în evidență și posibile modificări ale hormonului de creștere (hGH – human growth hormone), a insulinei (ca urmare a rezistenței la insulină) sau a prolactinei, modificări care necesită evaluare endocrinologică.

De asemenea, în vederea inițierii unui tratament sistemic sunt necesare și analize de laborator uzuale, cum ar fi: hemoleucograma completă, transaminaze (TGO, TGP), VSH, PCR, colesterol total, trigliceride, sumar de urină [2,10,11].

**2. Examenul bacteriologic nu se efectuează de rutină**, însă este recomandat la nivelul leziunilor de acnee în vederea excluderii foliculitei cu bacilli Gram negativi la pacienții neresponsivi [10].

**3. Examenul histopatologic** al leziunilor acneice pune în evidență etapele acnegenzei care se desfășoară în paralel cu manifestările clinice. În leziunile precoce, se observă microcomedoane. Un folicul ușor destins, cu un orificiu folicular îngust, este afectat de

depunerea de keratinocite. Stratul granulos în această etapă este proeminent. În comedoanele închise, gradul de distensie foliculară este crescut și se formează o structură chistică compactă. În spațiul chistic, sunt prezente detritusuri keratinocitare eozinofilice, păr și numeroase bacterii. Comedoanele deschise au ostiumuri foliculare largi, extinse și o distensie foliculară generală mai mare. Glandele sebacee sunt de obicei atrofice sau absente. Un mic infiltrat de celule mononucleare perivasculare înconjoară foliculul în expansiune.

Pe măsură ce epitelul folicular se distinde, conținutul chistic începe inevitabil să se rupă în derm. Conținutul chistic extrem de imunogen (keratină, păr și bacterii) induce un răspuns inflamator marcat. Inițial apar neutrofilele care formează o pustulă. Pe măsură ce leziunea se maturizează, inflamația granulomatoasă a corpului străin înglobează foliculul și în stadiul final pot rezulta cicatrice. În cazul acneei fulminante, există o inflamație masivă cu diferite grade de necroză suprapusă. Comedoanele sunt rareori observate. Cicatrizarea severă poate fi observată în leziunile remise [2,12].

## BIBLIOGRAFIE

---

1. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA Dermatol.* 2017 May; 153(5):406–12.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* 4th ed. London: Elsevier; 2018. pp. 588–603.
3. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jan; 25(1):43–8.
4. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dréno B. AFAST - Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 May; 30(5):824–8.
5. S3-Guideline for the Treatment of Acne. (Update 2016) Developed by the Guideline Subcommittee “Acne” of the European Dermatology Forum [https://www.edf.one/dam/jcr:549b31dd-90dc-4122-b73abaa73523e765/Acne\\_2016\\_GL.pdf](https://www.edf.one/dam/jcr:549b31dd-90dc-4122-b73abaa73523e765/Acne_2016_GL.pdf)
6. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne JEADV 2012, 26 (Suppl. 1), 1–29
7. Zito PM, Badri T. Acne Fulminans. 2021 Jul 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083789.
8. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 May 12; 12:1759720X20912865. <https://doi.org/10.1177/1759720X20912865>.
9. Godínez-Chaparro JA, Cruz HV. Acné en el recién nacido [Acne in the newborn.] [Spanish.]. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2021; 78(5):443–9.

10. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris [Erratum in: J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82] [6] [:1576. PMID: 26897386]. J Am Acad Dermatol. 2016 May;74(5):945–73.e33.
11. Thiboutot D, Zaenglein AL. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris. Uptodate.com [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris?search=acnee%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris?search=acnee%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
12. Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne Vulgaris. 2021 Aug 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083670.

# TRATAMENT ACNEE VULGARĂ

*Alin Codruț Nicolescu, Sînziana Ionescu*

---

## A. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

Tratamentul leziunilor de acnee trebuie să urmărească mai multe principii. Un tratament este considerat cu atât mai eficient cu cât acționează pe cât mai multe dintre cele patru căi patogenice și anume:

1. Hiperseboree.
2. Reglarea microbiotei cutanate mai ales la nivelul unității pilosebacee cu acțiune preponderent pe *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*) și în special tipul *C.acnes* IA-1 [1, 2]
3. Tulburările de keratinizare.
4. Inflamația.

Cercetarea continuă a făcut ca astăzi să înțelegem că cele patru căi sunt de cele mai multe ori intercorelate și să apară date științifice care arată că acneea este o boală inflamatorie mediată de Th17 [3, 4] în care un rol extrem de important îl are *C.acnes*. Din aceste considerente au apărut numeroase tratamente, mai ales topice, care au în compoziție mai multe substanțe active din clase terapeutice diferite dar cu acțiune complementară.

O componentă importantă a schemei de tratament o reprezintă asocierea la terapiile medicamentoase a produselor dermatocosmetice. Acestea conțin de cele mai multe ori ingrediente care ajută la refacerea sau menținerea microbiotei sau care contribuie într-o oarecare măsură, printr-o acțiune sinergică, la combaterea mecanismelor fiziopatologice care în final determină apariția leziunilor specifice. În plus limitează reacțiile adverse provocate uneori de tratamentele medicamentoase și astfel cresc aderența pacientului la tratament, un aspect extrem de important pentru succesul terapeutic.

A treia componentă importantă a schemei terapeutice trebuie să vizeze localizarea leziunilor de acnee. Există tendința de a limita tratamentul doar la leziunile feței fără a se lua în considerare și leziunile de la nivelul trunchiului, ceea ce duce de cele mai multe ori la un succes terapeutic parțial.

Un alt aspect important ține de luarea în considerare a posibilelor complicații. Din acest motiv trebuie recomandată o atitudine terapeutică proactivă de anticipare și prevenire și nu reactivă cum se întâmplă de cele mai multe ori. Este important să inițiem tratamentul precoce deoarece o inflamație de lungă durată poate să determine răspunsuri terapeutice reduse și chiar poate genera sechele de tipul pigmentării postinflamatorii sau chiar cicatrici [5].

În ceea ce privește regimul alimentar nu sunt dovezi clare care să evidențieze o legătură directă cu gradul de severitate. Acesta are mai degrabă un rol în prevenirea exacerbării leziunilor. Se sugerează totuși că lactatele ar influența producția de hormoni androgeni cu rol mai ales în hiperseboree [6]. S-a mai constatat că în anumite situații o dietă hipoglicemică ar diminua severitatea acneei [7].



Setarea unor așteptări corecte și realiste ale pacienților este o altă componentă importantă a schemei terapeutice. Aceștia trebuie să înțeleagă că acneea este o afecțiune complexă, mai mult decât o problemă cosmetică, și că tratamentul este de cele mai multe ori de lungă durată. Aderența la tratament reprezintă un factor cheie pentru succesul acestuia. Nu există consens privind ținta terapeutică sau definiția de succes terapeutic. Se discută despre dispariția leziunilor cutanate, prevenirea totală sau parțială a apariției recidivelor (maxim 10–20%), sau despre îmbunătățirea aspectului leziunilor sechelare.

## **B. TRATAMENT TOPIC**

### **1. Retinoizi**

Este unanim recunoscut rolul esențial al retinoizilor în tratamentul acneei atât în episodul acut, când sunt prezente leziunile, cât și după remisia acestora, pentru a preveni recidiva [8, 9]. Aceștia sunt derivați naturali sau de sinteză ai retinolului (vitamina A) și astăzi reprezintă cea mai folosită terapie antiacneică. Acționează în principal pe tulburările de cheratinizare dar au și acțiuni parțiale pe excesul de sebum sau fenomenele inflamatorii. În plus sunt singurele substanțe cu acțiune dovedită în inhibarea dezvoltării microcomedoanelor și implicit pot contribui la un control mai bun al recidivelor în acnee. În prezent există patru retinoizi aprobați de FDA în tratamentul acneei: tretinoinul, adapalenul, tazarotenul și mai nou trifarotenul.

Cei mai utilizați retinoizi pentru tratamentul acneei sunt tretinoinul și adapalenul. Se mai folosește isotretinoinul (mai rar topic, mai frecvent sistemic), tazarotenul și mai nou trifarotenul.

Administrarea topică prezintă un mare avantaj prin faptul că absorbția sistemică este redusă, implicit și reacțiile adverse importante. Datorită greutatei moleculare mari retinoizii topici nu penetrează tegumentul intact. În plus gradul ridicat de lipofilie face ca o mare cantitate să se concentreze în unitatea pilosebacee. Acest lucru permite administrarea lor pe perioade lungi de timp. În acest fel se explică însă și unele efecte adverse locale, în special iritațiile.

Retinoizii acționează la nivel celular (keratinocitar) pe receptorii acidului retinoic (RAR). Sunt trei tipuri dintre care RAR $\gamma$  este cel mai frecvent la nivel cutanat, RAR $\alpha$  și RAR $\beta$  fiind prezente în mai multe țesuturi.

Se folosesc în monoterapie pentru formele ușoare-moderate de acnee sau în asociere cu tratament sistemic pentru formele moderat-severe. În funcție de tipul leziunilor de acnee se preferă uneori combinații topice de retinoizi cu benzoil peroxid (adapalene 0,1% cu benzoil peroxid 2,5%) sau retinoizi cu antibiotice (tretinoin 0,02% cu clindamicină 0,8%). Pe lângă acțiunea lor directă, retinoizii favorizează și penetrarea celorlalte substanțe. Alegerea se face individual pentru fiecare pacient și ține cont de mecanismul de acțiune al substanțelor active în concordanță cu leziunile pacientului. Când predomină leziuni ca o consecință a tulburărilor de keratinizare (comedoane) se recomandă utilizarea singulară a retinoizilor. Dacă se adaugă și leziuni infecțioase sau inflamatorii (papule, pustule de ex.) se recomandă utilizarea produselor care combină un retinoid cu benzoil peroxid sau cu un antibiotic (cel mai adesea clindamicină).

Acțiunea principală a retinoizilor se concentrează pe tulburările de keratinizare. Atunci când pe lângă tulburările de keratinizare

predomină un teren seboreic se poate utiliza tretinoin în timp ce pentru leziuni pigmentate un efect benefic îl poate avea adapalene.

Efectele secundare de clasă apar de cele mai multe ori în primele zile de aplicare și au intensitate variabilă în funcție de mai mulți factori (clasa terapeutică, concentrația, sistemul de eliberare, reactivitatea individuală, terapii anterioare etc). Cele mai frecvent întâlnite sunt reprezentate de eritem, iritații, senzații de arsură sau uscăciune. Deseori se confundă această din urmă reacție cu exfolierea. Diferența față de exfolianți este că în timp ce retinoizii acționează în profunzime (derm) exfolianții acționează pe straturile superficiale (epiderm). Dealtfel există și produse care combină retinoizi cu exfolianți (de ex. tretinoin 0,02% cu acid glicolic 4%) tocmai pentru că au mecanisme de acțiune diferite, de multe ori complementare. Este important să se aibă în vedere ca în timpul tratamentului să se evite utilizarea produselor de îngrijire neadecvate, care pot usca și sensibiliza excesiv pielea agresată. O altă reacție o reprezintă o creștere evidentă a sensibilității la lumină, motiv pentru care se recomandă administrarea lor seara sau utilizarea concomitentă a produselor de fotoprotecție. Se recomandă precauții suplimentare pentru femeia în perioadă fertilă [10].

**Tretinoinul** face parte din prima generație de retinoizi, este un antagonist neselectiv al receptorului acidului retinoic ( $RAR\gamma$ ,  $RAR\alpha$  și  $RAR\beta$ ) și este primul și cel mai utilizat retinoid cu indicație clară în acnee [11, 12]. El este un isomer al acidului retinoic având o potență de 20X mai mare decât retinolul. Acționează pe tulburările de cheratinizare dar are și efect de scădere a producției de sebum și de reducere a inflamației [13, 14]. În general se folosește în concentrație de 0,02% mai rar 0,04%, 0,05% sau 0,1% din cauza tolerabilității cutanate mai scăzute. În ultimii ani au fost dezvoltate noi produse cu

sisteme controlate de eliberare a substanțelor active (ex polivinil A) pentru a optimiza concentrația de tretinoin în folicul și a crește eficiența și toleranța tratamentului [15]. Se utilizează frecvent în asocieri cu una sau mai multe substanțe active cum ar fi antibiotice (clindamicina) sau exfoliante (acid glicolic) datorită acțiunii complementare. În acest fel este indicat pentru toate tipurile de leziuni din acnee realizând chiar și o formă ușoară de peeling.

**Adapalena** este un retinoid de generația a treia fiind un antagonist selectiv pe receptorii acidului retinoic, în special pe  $RAR\gamma$  și  $RAR\beta$ . Este un derivat de acid naftoic. Acționează pe tulburările de keratinizare dar prezintă și o acțiune antiinflamatorie importantă [16]. În general se folosește în concentrație de 0,1% [17] sau 0,3%. Se poate utiliza ca monoterapie sau în asocieri cu benzoil peroxid cu care acționează sinergic. Datorită acestei combinații se recomandă cu succes la pacienții cu polimorfism lezional-comedoane, papule, pustule și poate fi utilizat o perioadă lungă de timp.

**Trifarotenu** este un retinoid de generația a patra antagonist selectiv al  $RAR\gamma$ , cea mai frecventă formă de receptor al acidului retinoic prezentă în piele. Are acțiune comedolitică, antiinflamatorie dar și de prevenire a leziunilor pigmentare postinflamatorii [18]. Se utilizează în concentrație de 0,005% [19]. S-a observat și un efect de hidratare (surprinzător pentru clasa retinoizilor) și de reglare a metaloproteinazelor. Are indicație atât pentru față cât și pentru torace.

**Isotretinoinul** (generația a doua) în concentrație de 0,05% și **Tazarotenu** (generația a treia) 0,1% [17] sunt mai puțin cunoscuți și utilizați ca terapie topică în practica curentă.

## 2. Antibiotice

Antibioticele topice ca monoterapie nu sunt prima opțiune în alegerea tratamentului antiacneic deoarece au o acțiune limitată (antibacteriană și cel mult uneori antiinflamatorie). O problemă o constituie concentrarea substanței în unitatea pilosebacee pentru a avea un rezultat eficient fără a modifica microbiota cutanată. Din acest motiv, pentru o mai bună penetrare se preferă asocierea lor cu alte substanțe, cel mai frecvent retinoizi, peroxid de benzoil sau un vehicul care fără a face ocluzie concentrează substanța în folicul (de ex. polivinil A). Rezistența pe care o poate induce o terapie topică antibiotică neadekvată este o altă problemă. Aceasta este strâns legată de concentrația de antibiotic din produs și de durata de administrare. Este motivul pentru care se recomandă utilizarea dozei minime necesare de antibiotic (ex. clindamicina 0.8%) și o durată de maxim trei luni de administrare continuă. Se pot asocia cu terapia sistemică cu retinoizi (isotretinoin). Nu se recomandă asocierea cu antibioterapia sistemică [20].

**Eritromicina** este un antibiotic din grupul macrolidelor descoperit în anul 1952, cu efect bacteriostatic și un spectru larg de acțiune. În acnee este utilizată pentru efectul asupra *C.acnes* și *Streptococ epidermidis*. Se utilizează în diverse concentrații ca monoterapie de 1,5%, 2% sau 4% cu două aplicații pe zi. De cele mai multe ori se întâlnește în combinații. Astfel se poate asocia eritromicina 3% cu benzoilperoxid 5%, cu retinoizi (eritromicina 2% și isotretinoin 0,05%) sau cu zinc. În ultimii ani s-a raportat o creștere a incidenței de *C.acnes* rezistent la acțiunea eritromicinei, implicit o scădere

progresivă a eficienței în tratamentul acneei [21]. Tratamentul se aplică maxim trei luni de zile.

**Clindamicina** este un antibiotic cu spectru larg de acțiune din clasa lincosamidelor, derivat de semisinteză al lincomicinei [22] descoperit în anul 1966 cu efect atât bacteriostatic cât și bactericid când se concentrează într-o cantitate mare în leziune. Acționează pe *C.acnes* și *S.aureus* care reprezintă peste 30% din microbiota din jurul foliculului pilos reducând semnificativ numărul de tulpini, inhibă sinteza de acizi grași comedogenici și are un efect antiinflamator important [23]. Studii mai recente au demonstrat că numeroase tulpini de *C.acnes* și *S. aureus* au o sensibilitate crescută la acțiunea clindamicinei, inclusiv specii care pot dezvolta rezistența la eritromicină sau *Stafilococul aurii* meticilinorezistent (MRSA) [24]. În administrare topică prezintă un profil superior de siguranță și tolerabilitate crescută mai ales în cazul asocierii clindamicinei cu noi sisteme de eliberare controlată (ex. polivinil A.). Studiile recente au evidențiat superioritatea administrării topice a clindamicinei față de eritromicină în reducerea numărului total de leziuni acneice, cât și o menținere a eficienței terapeutice în prezent chiar și pe fondul creșterii rezistenței *C.acnes* la antibiotice [21]. Numeroase studii au arătat superioritatea din punct de vedere al eficienței și siguranței a clindamicinei față de eritromicină în administrarea topică la pacienții cu acnee.

Produsele topice care conțin clindamicină pot fi sub formă de emulsii, geluri, cremă sau soluție. Când se administrează ca monoterapie se recomandă una sau două aplicări zilnice, maxim trei luni de zile. Pentru a răspunde nevoilor pacienților cu leziuni polimorfe s-au dezvoltat produse care asociază și alte ingrediente active. Astfel au

apărut asocieri cu retinoizi, cu exfolianți sau chiar cu benzoil peroxid. Putem utiliza asocierea clindamicină 0,8% treinoin 0,02% și acid glicolic 4% cu acțiune pe toate cele patru căi patogenice (efect antibacterian, anticomedogen, antiinflamator și parțial antiseboreic) sau clindamicină 1% cu benzoil peroxid 3% cu acțiune antibacteriană și parțial antiinflamatorie și anticomedogenică. În ambele situații se aplică o dată pe zi seara maxim trei luni de zile.

**Tetraciclina** – nu sunt dovezi științifice privind eficacitatea lor în administrare topică fiind utilizate de cele mai multe ori în administrare sistemică.

### 3. Benzoil peroxid

**Benzoil peroxid** este utilizat cu succes în tratamentul acneei [25]. În contact cu pielea eliberează acid benzoic și oxigen fără a avea însă vreun efect toxic asupra acesteia. Acționează astfel preponderent asupra *C.acnes* care este un germen Gram pozitiv anaerob și care este distrus în mediu cu oxigen. Benzoil peroxid generează radicali liberi care oxidează proteinele din membrana celulară a *C.acnes*, acționând mai degrabă ca o toxină și nu ca un antibiotic împotriva acestuia [26]. Are deasemenea și o acțiune keratolitică [26]. Din aceste considerente nu dă rezistența la tratament și poate fi utilizat pentru o perioadă lungă de timp și pe suprafețe mari (față, torace anterior și torace posterior). Prin acțiunea sa particulară antimicrobiană se poate asocia cu terapii sistemice indiferent că vorbim despre antibiotice sau retinoizi.

Benzoil peroxid se poate utiliza în concentrații diferite cel mai frecvent 2,5%, 4%, 5% sau 10%. Ca formă de prezentare pot fi geluri, spray, creme, loțiuni, spumă etc. Se poate utiliza ca monoterapie sau în

asociere cu alte substanțe active antiacneice. Monoterapia se recomandă pentru tratamentul leziunilor active dar și ca tratament de consolidare și întreținere (de ex. cremă sau gel 4% pentru față sau spray 6% pentru trunchi). Asocierea cea mai frecventă este cu retinoizi ( de ex. Adapalene 0,1% Benzoilperoxid 2,5% [27, 28] sau Adapalene 0,3% Benzoilperoxid 2,5% [27, 29]) deoarece are efect antibacterian, keratolitic (anticomedogen), antiinflamator și parțial antiseboreic. Asocierea cu antibiotic (clindamicina 1% benzoil peroxid 3%) are efect antibacterian, keratolitic și parțial antiinflamator [30, 31].

Benzoil peroxid este insolubil în apă (nu este inactivat când pacientul se spală) dar este solubil la diferiți solvenți motiv pentru care trebuie o atenție sporită când se folosesc substanțe de îngrijire zilnică, demachiante etc.

#### **4. Acid azelaic**

**Acid azelaic** este un acid saturat dicarboxilic care se găsește în mod natural în orz, grâu sau secară dar este și un constituent natural al tegumentului. Acționează pe C.acnes dar are și acțiuni keratolitică și parțial antiinflamatorie. Se poate utiliza și pe leziunile pigmentare reziduale postinflamatorii în special datorită unui mecanism de blocare a sintezei de melanină. Se utilizează în diverse concentrații, cel mai frecvent 20% (crema) sau 15% (gel) [32]. Când se utilizează în produse dermatocosmetice poate fi și în concentrații mai mici. Printre reacțiile adverse mai des întâlnite se numără senzația de arsură sau usturime a pielii, eritem, prurit, xeroza sau descuamarea. Se poate aplica de două ori pe zi pentru o perioadă mai lungă de timp.



## C. TRATAMENT SISTEMIC

### 1. Antibioterapie

Antibioticele sistemice sunt utilizate cu succes în tratamentul formelor moderat-severe de acnee [33], dar se recomandă de cele mai multe ori asocierea acestora cu terapii topice antiacneice. Terapiile topice care se pot asocia sunt cele care conțin retinoizi, benzoil peroxid sau acid azelaic [34]. Nu este recomandată asocierea terapiei sistemice antibiotice cu topice care conțin antibiotice, chiar dacă discutăm de clase diferite de antibiotic [20]. Nu se recomandă utilizarea antibioterapiei sistemice ca monoterapie pentru perioade mari de timp [35].

Dezavantajul îl reprezintă limitarea intervalului de timp în care se pot administra, riscul de modificare a microbiotei cutanate sau intestinale și riscul de a dezvolta rezistența germenilor la antibiotice. În general se recomandă un interval de maxim 16 săptămâni, cu o primă evaluare la maxim 4 săptămâni. Trebuie acordată o atenție suplimentară în cazul pacientelor gravide sau care alăptează unde atitudinea terapeutică trebuie luată în concordanță cu indicațiile clasei de antibiotice și cu perioada sarcinii.

**Doxiciclina** face parte din clasa tetraciclinelor și are indicație în tratamentul formelor moderate sau severe de acnee [36]. Pe lângă acțiune antibacteriană (bacteriostatică), doxiciclina inhibă activitatea neutrofilelor și are și efect antiinflamator acționând printre altele asupra oxidului nitric endogen și interleukina 6. Se consideră că ingredientul activ are o concentrare rapidă inclusiv la nivelul glandelor sebacee.

Doza uzuală este de 100 mg dar anumite studii au arătat avantajele dozei de 40 mg. Se recomandă o evaluare după 4-6 săptămâni de tratament. Utilizarea dozei subantibiotice (40 mg) aduce suficiente beneficii terapeutice cu efecte adverse mult reduse și în special vorbim despre sistemul digestiv (esofagite) [37, 38]. Este redus riscul dezvoltării rezistenței germenilor sau de modificare a microbiotelor (cutanat, intestinal). O reacție adversă importantă o reprezintă fotosensibilizare care este o caracteristică de clasă.

Numeroase studii au arătat o eficacitate superioară a doxiciclinei sistemice comparativ cu clindamicina sistemică (invers față de topic) dar comparabilă cu cea a minociclinei sau eritromicinei. Față de minociclină sau eritromicină prezintă o tolerabilitate mai bună și un grad de siguranță ridicat dar este comparabilă din acest punct de vedere cu clindamicina. Eficacitatea antibioterapiei sistemice în asociere cu topice cu retinoizi (tretinoin 0,02% sau adapalene 0,1% [39, 40]) în tratamentul formelor severe de acnee este comparabilă cu administrarea sistemică de isotretinoin.

**Tetraciclina** acționează în principal pe *C.acnes* dar este mai puțin utilizată preferându-se doxiciclina cu rezultate superioare atât ca eficiență cât și ca toleranță. Uzual se recomandă o doză de 500 mg/zi. În formele severe de boală se recomandă o doză de 2 g/zi fracționată.

**Minociclina** face parte din clasa tetraciclinelor. Are o acțiune bacteriostatică asupra *C.acnes* și un efect antiinflamator [41]. Administrarea sa nu este influențată de alimente, inclusiv lactate. Folosită pe termen lung prezintă riscul unor hiperpigmentări dar mai ales a lupusului indus medicamentos [42]. Din aceste considerente, utilizarea sa a fost mult limitată. Doza recomandată este de 100mg/zi.

**Clindamicina** în administrare sistemică, deși are indicație și în acnee, este mai degrabă o soluție extremă din cauza efectelor adverse importante [43]. În acnee se preferă utilizarea clindamicinei în preparate topice unde este considerată poate cel mai de succes antibiotic. Administrarea sistemică se folosește preponderent în alte infecții, mai ales cu germeni anerobi. Dozele în cazul leziunilor de acnee variază între 150 mgx1/zi, 150 mgx2/zi sau mai rar 150 mgx3/zi. Cele mai frecvente efecte adverse sunt reprezentate de diaree (de la forme ușoare la colita pseudomembranoasă – *Clostridium difficile*), dureri gastrice, esofagite, gust metalic, rinoree, stări de vomă, tulburări de urinare.

**Eritromicina** face parte din clasa macrolidelor. Are o acțiune bacteriostatică pe *C.acnes*, deși în doze mari este definită și cu acțiune bactericidă. Folosirea pe scară largă o perioadă lungă de timp a eritromicinei pentru tratamentul acneei a dus la apariția rezistenței *C.acnes* motiv pentru care astăzi utilizarea ei este limitată [43]. Doza recomandată este de obicei de 500 mg de 2-4/zi. Are avantajul că în anumite situații se poate utiliza și la gravide.

**Azitromicina** face parte din clasa macrolidelor cu acțiune bacterio-statică pe germeni Gram+. Au fost studii care au arătat că la 12 săptămâni, puls terapia cu azitromicină are rezultate comparabile cu administrarea zilnică de doxiciclină și că poate fi o alternativă bună pentru pacienții care nu tolerează doxiciclina [44, 45]. S-au încercat mai multe scheme de tratament dar cea mai utilizată a fost de 500mg/săptămână. Rămâne totuși o opțiune de rezervă.

**Sarecyclina** este un antibiotic din clasa tetraciclinelor de clasă a treia recent aprobată de FDA în tratamentul formelor moderate și

severe de acnee [46]. Are eficacitate atât pentru leziunile faciale cât și pentru cele de pe torace [47]. Se recomandă o doză de 1,5 mg/Kgcorp/zi administrată în doză unică. Studiile au arătat un grad important de eficiență și o toleranță foarte bună.

## 2. Retinoizi

**Isotretinoinul** sau acidul 13 cis retinoic este un retinoid de generația a doua. Este singurul retinoid recomandat în administrare sistemică pentru acneea inflamatorie severă, cu indicație peste 12 ani. Se recomandă monitorizarea de laborator la inițierea terapiei, după prima lună de administrare și apoi la fiecare trei luni. O precauție suplimentară trebuie acordată pacienților pentru prevenția unei sarcini în perioada tratamentului ținând cont de riscul teratogen al medicamentului [48]. Din acest motiv ideal ar fi să se înceapă tratamentul în a treia zi după ciclu. Este necesar un test de sarcină înainte de începerea tratamentului și apoi lunar. Dacă este posibil se recomandă și terapie anticoncepțională. Au mai fost raportate potențiale asocieri cu stări depresive, idei suicidale [49] sau boli inflamatorii intestinale dar dovezile în această direcție nu sunt foarte clare [50, 51]. Cu toate acestea se recomandă măsuri suplimentare de precauție mai ales la persoanele predispuse sau cu antecedente [52]. Efectele adverse locale cele mai des întâlnite sunt xeroza cutanată, cheilită, uscăciunea mucoaselor cu riscul apariției sângerării nazale, bucale. Se recomandă evitarea consumului de alcool în perioada tratamentului [53].

Deși nu toate mecanismele de acțiune sunt complet explicate se cunoaște că isotretinoinul acționează pe toate cele patru fiziopatologice având un efect antiseboreic (scade dimensiunea și activitatea glandelor

sebacee) și indirect asupra C.acnes, comedolitic și chiar antiinflamator [53]. S-a constatat că în perioada remisiunii induse de terapia sistemică scade expresia TLR2.

Se recomandă inițierea terapiei cu o doză de 0,5mg/kgcorp/zi cu posibilitatea creșterii până la 1 mg/kgcorp/zi. Durata minimă recomandată este de trei luni de zile. Se poate utiliza o doză de 0,1 mg/kgcorp/zi pentru consolidarea rezultatelor obținute, dar acest lucru trebuie stabilit pentru fiecare pacient punând în balanță risc/beneficiu [54]. Dacă este necesar se asociază terapie topică dar care să nu conțină retinoizi. Se pot utiliza în asociere topice cu benzoil peroxid, cu antibiotice (maxim trei luni) sau acid azelaic. Nu se recomandă asocierea cu doxiciclină orală din cauza riscului crescut de efecte adverse importante [55].

Se recomandă evitarea terapiei în perioada sezonului estival sau dacă nu este posibil, să se utilizeze fotoprotecție. Nu sunt recomandate intervențiile laser, dermabraziunea, manevrele de epilare IPL sau cu ceară fierbinte, fototerapia etc.

## D. TRATAMENT COMPLICAȚII

**Cicatrice** – sunt cele mai importante și frecvente complicații, mai ales ice-pick scar. Ele sunt consecința unei forme agresive de boală cu o inflamație importantă sau a unui tratament inadecvat sau tardiv. În prezent se discută despre IL17A ca despre un marker fidel în prognosticul apariției acestora. Se recomandă terapii laser cu dispozitive fracționale [56, 57] (resurfacing) uneori în ședințe repetate la intervale variabile de timp (de obicei minim trei luni). Intervenția necesită o pregătire preoperatorie -topică și sistemică, pentru a preveni efectele adverse (tulburări de pigmentare, infecții virale sau bacteriene) și o terapie postoperatorie care să urmărească mai ales mecanismul de

vindecare sau eventuale complicații. Alte metode pentru tratarea cicatricelor sunt dermabraziunea, peeling chimic sau PRP [58, 59]. Toate aceste metode necesită fotoprotecție și în general se evită efectuarea lor în sezonul însorit. Dacă intervențiile – laser, peeling chimic sau dermabraziune - se efectuează după o terapie sistemică cu retinoizi (isotretinoin) se recomandă o pauză de șase luni, deși acest lucru este pus în discuție în prezent considerându-se că o intervenție rapidă pe cicatrice ar aduce beneficii suplimentare.

**Tulburări de pigmentare** – sunt consecința unui proces inflamator important. Pot apărea însă și ca o urmare a terapiilor anti-acneice cu substanțe fotosensibilizante pentru care nu s-au respectat indicațiile de fotoprotecție recomandate de medic. Tratamentul leziunilor hiperpigmentate se poate face prin administrarea unor produse depigmentante sau prin terapii laser, dermabraziune sau peeling chimic. Dacă intervențiile – laser, peeling chimic sau dermabraziune – se efectuează după o terapie sistemică cu retinoizi (isotretinoin) se recomandă o pauză de minim șase luni.

## E. TRATAMENT ADJUVANT

### 1. Medicamente și dispozitive medicale

**Lactoferina** – este un prebiotic care acționează la nivelul microbiomului. Este o glicoproteina multifuncțională din familia transferinelor care se găsește în cantități mari la nivelul colostrului. Numeroase studii evidențiază proprietățile antimicrobiene și antiinflamatoare ale acestei substanțe, în principal datorită capacității lactoferinei de sechestrare a ionilor liberi de fier și privarea bacteriilor patogene de acest element esențial pentru proliferarea lor [60, 61]. Are

rol antioxidant și de modulare a răspunsurilor imune (influențează răspunsul limfocitelor T) [62] și de prevenire a formării biofilmului bacterian, fiind foarte utilă în asociere cu antibioticele administrate local sau oral [63]. În controlul acneei, lactoferina se utilizează singular sau în asociere cu gluconatul de zinc, nicotinamida și cuprul. În controlul acneei se utilizează produse cu acțiune dedicată microbiotei cutanate care sunt de obicei comprimate gastrorezistente – există și produse diferite cu acțiune pe microbiota intestinală. Cele utilizate în acnee pot să conțină doar lactoferină sau combinații ale acesteia. Acestea din urmă au avantajul unor acțiuni suplimentare pe aceleași mecanisme fiziopatologice sau pe altele în care lactoferina nu acționează [64, 65]. Un exemplu îl constituie asocierea lactoferinei cu zinc (antiinflamator, antiseboreic, antibacterian), cupru (bactericid) și nicotinamida (antiseboreic, antibacterian, antiinflamator). Asociere cupru/zinc menține un echilibru al acestor minerale știut fiind că administrarea unuia în exces duce la scăderea în organism a concentrației celuilalt și creșterea riscului de hipocupremie [66].

**Zinc** este o substanță minerală cu rol în reglarea secreției de sebum dar și proprietăți antibacteriene și antiinflamatorii sau acțiune asupra sistemului imunitar. Are și rol în regenerarea tisulară și acționează împotriva stresului oxidativ. Din aceste considerente este des utilizat în tratamentul acneei alături de medicația propriu-zisă. Se utilizează cu aplicare topică (de cele mai multe ori în asociere cu antibiotice-eritromicina) sau administrare sistemică uzuală în doze de 10-20mg/zi, uneori până la 50mgx2/zi. În administrare sistemică se poate folosi singur sau în asociere cu alte ingrediente cu acțiune sinergică.

**Contraceptive orale** – valoarea utilizării acestora în tratamentul acneei este destul de controversată [67, 68]. Se consideră că au rol în reglarea secreției de sebum, mai ales antiandrogenicele (ciproteron acetat sau spironolactona) și mai rar estrogenii (etinilestradiol), și în acest fel ajută la obținerea unui răspuns terapeutic superior.

**Laser sau alte dispozitive IPL, PDT** [69] sau laserul nonablativ [70], cu rol mai ales antiinflamator, se pot utiliza dar dovezile privind eficacitatea lor sunt încă reduse. Pot reprezenta totuși o opțiune terapeutică în anumite situații.

## 2. Dermatocosmetice

Dermatocosmeticele au un rol extrem de important în susținerea tratamentului antiacneic [71]. Se recomandă produse pentru curățarea tenului, produse cu substanță activă cu o acțiune complementară cu cea a produselor medicamentoase și nu în ultimul rând produse hidratante pentru a preveni sau a ameliora efectele adverse ale terapiei medicamentoase topice sau sistemice și implicit pentru a crește aderența la tratament. Se administrează din prima zi a tratamentului medicamentos. Aceste produse au efect de reglare a seboreei, efect keratolitic (comedolitic), antiinflamator, regenerant și de reglare a microbiotei printr-o acțiune antioxidantă și de stimulare a imunității locale. Sunt numeroase game de dermatocosmetice cu dedicație în acnee. Sunt produse hipoalergenice, fără coloranți, etanol sau parabeni. Produsele trebuie alese individual, cu mare atenție, deoarece folosirea unui produs neadecvat poate duce la agravarea acneei. Folosirea altor cosmetice care conțin ingrediente grase, modifică pH-ul, au efect comedogen sau determină agresivități mecanice severe pot duce la agravarea leziunilor de acnee.



- a) **Produse de curățare** – trebuie alese individual în funcție de gradul de seboree, numărul de comedoane etc. Foarte important este să nu influențeze microbiota cutanată. Pentru un ten agresat, cu seboree moderată se recomandă produsele sub formă de spumă sau apă micelară (cu o acțiune mai ușoară). De evitat produsele intens exfoliante în această situație. Pentru un ten intens seboreic se recomandă produse ceva mai agresive, de exemplu geluri, care pot conține și ingrediente exfoliante (acid glicolic, acid salicilic – atenție la copii sub 12 ani, alfa hidroxi acizi etc). Ingrediente mai des folosite sunt gluconat de zinc-reglează seboreea și hidratează, sulfat de zinc-rol în curățarea tenului și hidratare, glicirizat de potasiu-antiiritant, lauryl sulfoacetat de sodiu-agent de curățare blând neiritant sau lauryl betaine, capryl glucoside-agent natural blând de curățare, polysorbat 20-emulsifiant, glyceryl laureat-seboreglator, peroxid de uree, particule exfoliante etc. Acestea reglează seboreea, au rol de spumare, emulsifiant, surfactant, de solvent, chiar hidratant sau umectant.
- b) **Produse cu ingrediente active** – se găsesc sub formă de creme, loțiuni sau geluri. Pot conține produse naturale, derivate din cele naturale, similare celor naturale sau sintetice cu acțiune pe una sau mai multe dintre cele patru căi patogenice. Regăsim uneori pantenol-antiinflamator și acetat de tocoferil sau pre-tocoferil-antioxidant, niacinamide, alantoina, sytenol A, octopirox, alphabisabolol, zincidone (zinc și L-PCA), pirocton olamina, myrtacine-antibiofilm, celastrol, acid glicolic-keratolitic, sulfatul de dextran,

etc. Uneori se regăesc și ingrediente medicamentoase dar în doză subclinică astfel încât să nu permită absorbția sistemică a acestora (de ex. benzoil peroxid). Prin compoziția lor pot completa acțiunea terapiilor medicamentoase aducând o plus valoare terapiei. Au în general rol antiinflamator, antioxidant chiar antimicrobian, uneori efecte asemănătoare cu cele ale retinoizilor etc.

- c) **Produse de hidratare** – au un rol important în managementul acneei. Majoritatea terapiilor topice sau sistemice, uneori chiar produsele de curățare greșit alese produc uscăciunea excesivă a tenului ceea ce determină un disconfort major și de multe ori duce la întreruperea tratamentului. Utilizarea produselor hidratante cu indicație clară în acnee, noncomedogenice, crește aderența la tratament și în final rata de succes terapeutic. Ele contribuie la refacerea integrității cutanate și la scăderea iritației sau/și a inflamației. Se pot asocia cu substanțe fotoprotectoare. Folosirea unor creme hidratante clasice, emoliente sau a uleiurilor poate agrava starea pacientului. Mai des întâlnite sunt gluconat de zinc, glicerine și serine, tocoferol și alfa-tocoferol, pantenol, bisabolol, alantoină, acid arahidonic, ceramide, prohydrine, substanțe matifiante sau fotoprotectoare etc.

## F. TRATAMENT DE ÎNTREȚINERE

### 1. Medicamente

Acneea este o boală inflamatorie cronică și necesită un management de lungă durată prin care să se consolideze rezultatele obținute, să prevină complicațiile (în special cicatricile sau

hiperpigmentările) și recăderile. Pentru aceasta se utilizează atât terapii topice (mai puțin cele care conțin antibiotice pentru care indicația terapeutică este de maxim trei luni) cât și terapii sistemice.

### **Terapii topice**

- a) **Retinoizi** - se pot utiliza pe termen lung [20]. Se recomandă produsele care conțin Tretinoin 0,02% sau 0,04% sau Adapalene 0,1% sau 0,3%, sub formă de cremă sau gel. Retinoizii se pot utiliza și în combinații cum ar fi Tretinoin 0,02% cu Acid glicolic 4% sau Adapalene 0,1% cu Benzoil peroxid 2,5%. Administrarea se recomandă să se efectueze seara. Se poate utiliza pentru perioade lungi de timp. Se recomandă evitarea expunerii la soare sau utilizarea dispozitivelor de bronzat. Intervențiile laser, PDT, IPL sau epilări trebuie făcute cu precauție sau dacă este posibil amânate. Din cauza creșterii sensibilității la lumină este recomandată fotoprotecția mai ales în perioadele însorite. Nu se recomandă în sarcină.
- b) **Benzoil peroxid** – se recomandă în diverse concentrații de 2,5%, 4%, 5%, 10%, sub formă de gel sau cremă. Se poate utiliza ca monoterapie sau în asociere cu retinoizi. Se recomandă aplicarea seara deoarece este fotosensibilizant. Necesită precauție pentru expunerea la soare, utilizarea dispozitivelor de bronzat sau terapiile IPL, PDT, laser. Nu se recomandă în sarcină.
- c) **Acid azelaic** – se poate utiliza în concentrație de 20% sau 15%, sub formă de cremă sau gel. Se administrează de două ori pe zi și poate fi utilizat pentru perioade lungi de timp.

Aduce beneficii importante pentru persoanele cu ten închis la culoare sau pentru cei care prezintă hiperpigmentări postinflamatorii.

### **Terapii sistemice**

- a) **Lactoferina** – terapie care poate fi utilizată cu succes în asociere cu tratament topic.
- b) **Zinc** – se poate utiliza în asociere cu tratamentele topice.

### **2. Dermatocosmetice**

Tratamentele de îngrijire zilnică au un rol important în managementul pe termen lung al acneei. Se utilizează curent produsele de igienă alături de produsele cu ingrediente active indiferent dacă terapia medicamentoasă topică sau sistemică este utilizată în continuare. Produsele de hidratare sunt recomandate dacă există în continuare un ten agresat de terapiile anterioare sau dacă este cazul de cele actuale. Produsele de camuflare se recomandă în situațiile în care pacientul prezintă sechele – cicatrice sau leziuni hiperpigmentare.

- a) Produse de curățare – vezi E2
- b) Produse cu ingrediente active – vezi E2
- c) Produse de hidratare – vezi E2
- d) Produse de camuflare – reprezintă o componentă importantă mai ales în fazele active de boală sau în cazul sechelelor (cicatrice, pigmentări). Pot fi creme matifiante care maschează aspectul lucios al pielii seboreice (textură opacă) sau fond de ten dintr-o gamă specială pentru acnee. Ele nu trebuie să facă ocluzie deoarece ar agrava seboreea sau leziunile de acnee inflamatorii sau noninflamatorii. Deseori aceste produse, mai

ales cremele matifiante, conțin și substanțe active cu rol în tratamentul acneei.

## **G. TERAPII INOVATOARE**

### **1. Vaccin**

Se discută din ce în ce mai insistent despre posibilitatea dezvoltării unui vaccin care să țintească factorii de virulență CAMPs secretați de C.acnes (mai ales CAMPs 2 în corelație directă cu C.acnes IA1). Acesta ar putea fi util în special pentru formele severe de acnee care pot duce la sechele de tipul cicatricelor.

### **2. Agenții antibiofilm**

În condițiile în care se constată o rezistență din ce în ce mai mare la antibiotice corelată cu datele de ultimă oră privind formarea biofilmului se cercetează tot mai mult posibilitatea unui tratament antibiofilm.

## **RECOMANDĂRI DE TRATAMENT ÎN FUNCȚIE DE LEZIUNI**

- I. **Acnee comedoniană** – tratamentul se poate efectua pe o perioadă lungă de timp deoarece nu conține antibiotice și nu prezintă risc de rezistență la tratament. Tratamentul trebuie asociat cu produse dermatocosmetice pentru curățarea tenului și hidratare.
  - a) Retinoizi aromatici topici – adapalene sau tretinoin în monoterapie sau combinații cu benzoil peroxid sau acid glicolic.

- b) Benzoil peroxid - topic – în monoterapie sau asociere cu retinoizi.
- c) Acid azelaic - topic

II. **Acnee papulo-pustuloasă** – alegerea tratamentului se face în funcție de gradul de severitate și/sau răspunsul la tratamentul topic. Terapiile care conțin antibiotic topic sau sistemic se recomandă pentru o perioadă de maxim 3 luni. Se continuă apoi cu terapii topice cu retinoizi aromatici, benzoil peroxid sau acid azelaic. Nu se recomandă asocierea antibioterapiei sistemice cu topice care conțin antibiotice. Tratamentul trebuie asociat cu produse dermatocosmetice pentru curățarea tenului și hidratare. Pentru persoanele de sex feminin se poate lua în considerare și asocierea unei terapii hormonale.

1. ***Forma ușoară și moderată***

- Adapalene + Benzoil peroxid - topic
- Tretinoin + Clindamicină - topic
- Clindamicină - topic
- Eritromicină - topic
- Benzoil peroxid - topic
- Acid azelaic - topic
- Clindamicină+ Benzoil peroxid - topic
- Eritromicină + Zinc - topic
- Antibioterapie sistemică + Retinoid - topic
- Antibioterapie sistemică + Benzoil peroxid - topic

2. ***Forma moderat-severă***

- Isotretinoin sistemic

- Antibioterapie sistemică + topice (Adapalene + Benzoil peroxid).
- Antibioterapie sistemică + topice (Tretinoin + Acid glicolic).
- Antibioterapie sistemică + topice Adapalene.
- Antibioterapie sistemică + topice Benzoil peroxid.
- Antibioterapie sistemică + topice Acid azelaic.

**III. Acnee nodulară/conglobată** – tratamentul trebuie inițiat cât mai repede deoarece există un risc crescut de apariție a complicațiilor, în primul rând cicatrice sau hiperpigmentări. Se recomandă monitorizări de laborator la inițierea tratamentului, eventual după prima lună în cazul isotretinoinului și apoi din trei în trei luni. Tratamentul trebuie asociat cu produse dermatocosmetice pentru curățarea tenului și hidratare. Nu se recomandă utilizarea monoterapiei cu antibiotic sistemic sau doar terapie topică.

1. *Tratament de elecție*

- Isotretinoin sistemic +/- topice antibiotice sau topice benzoil peroxid.

2. *Alternative terapeutice*

- Antibioterapie sistemică + topice (Adapalene + Benzoil peroxid).
- Antibioterapie sistemică + topice (Tretinoin + Acid glicolic).
- Antibioterapie sistemică + topice Adapalene/Tretinoin.
- Antibioterapie sistemică + topice Benzoil peroxid.
- Antibioterapie sistemică + topice Acid azelaic.

## BIBLIOGRAFIE

---

1. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C (June 2018). "Cutibacterium acnes (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 32 Suppl 2: 5–14. doi:10.1111/jdv.15043. hdl:2434/620522. PMID 29894579.
2. Scholz CF, Kilian M (November 2016). "The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov" (PDF). *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 66 (11): 4422–4432. doi:10.1099/ijsem.0.001367. PMID 27488827. Retrieved 17 August 2018.
3. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, Elashoff D, Garban HJ, Kim J (2014) *Propionibacterium acnes* induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Investig Dermatol* 134:366–373. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.334>.
4. Méhul B, Carlván I, Genette A, Seraidaris A, Bertino B, et al. Proteomic Analysis Reveals an Increase of Neutrophils and TH17-related Proteins Expression in Severe Nodular Acne Lesions of the Back. *J Skin Stem Cell*. 2019;6(3):e101449. doi: 10.5812/jssc.101449.
5. Roxana Ilie<sup>o</sup>, Casian Aioanei, Andreea Cătană, Salomea-Ruth Halmagyi, Istvan Lukacs, Reka-Eniko Tokes, Ioana Rotar, Ioan Pop, Involvement of COL5A2 and TGF  $\beta$ 1 in pathological scarring, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10.3892/etm.2021.10501, 22, 4, (2021).



6. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK (decembrie 2014). „Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer”. *Journal of the American Academy of Dermatology (Review)*. 71 (6): 1039.e1–1039.e12. doi:10.1016/j.jaad.2014.06.015. PMID 25454036.
7. Mahmood SN, Bowe WP (aprilie 2014). „Diet and acne update: carbohydrates emerge as the main culprit”. *Journal of Drugs in Dermatology (Review)*. 13 (4): 428–35. PMID 24719062.
8. Zaenglein AL Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008 Sep;27(3):177-82.
9. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun;20(3):345-365. doi: 10.1007/s40257-019-00423-z.PMID: 30674002.
10. Berson D, Alexis A. Adapalene 0.3% for the treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6:32–35. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Baldwin HE et al 40 years of topical tretinoin use in review. *J Drugs Dermatol* 2013 Jun 1;12(6):638-42.
12. US Food and Drug Administration. *Drugs@FDA: FDA-approved drug products*. [Retin-A 1971].
  - a. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
13. Bikowski JB. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(1):41-47.
14. Zouboulis CC et al Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1991 May;96(5):792-7.
15. Leon HK Evaluating tretinoin formulations in the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2014 Apr;13(4):466-70.
16. Rusu A, Tanase C, Pascu GA, Todoran N. Recent Advances Regarding the Therapeutic Potential of Adapalene. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Aug 28;13(9):217. doi: 10.3390/ph13090217.PMID: 32872149 Free PMC article. Review.

17. Parsier D, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Adapalene 0.1% gel compared to tazarotene 0.1% cream in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(6):s18-23.
18. Scott LJ. Trifarotene: First Approval. *Drugs*. 2019 Nov;79(17):1905-1909. doi: 10.1007/s40265-019-01218-6. PMID: 31713811.
19. Johnson SM, Chavda R, DuBois JC. Subject Satisfaction with Trifarotene 50 µg/g Cream in the Treatment of Facial and Truncal Acne Vulgaris: A Case Series. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Oct;10(5):1165-1173. doi: 10.1007/s13555-020-00417-4. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32623660
20. Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol*. 1971;85:119-126.
21. T Simonart, M Dramaix Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005 Aug;153(2):395-403.
22. Spizek J, Rezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. May 2004;64(4):455–64.
23. Del Rosso JQ, Schmidt NF A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2010 Jan;85(1):15-24.
24. Reeves DS et al Activity of clindamycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* from four UK centres. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1991) 27, 469-474
25. Kawashima M, Sato S, Furukawa F, Matsunaga K, Akamatsu H, Igarashi A, et al. Twelve-week, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group, comparative phase II/III study of benzoyl peroxide gel in patients with acne vulgaris: a secondary publication. *Journal of Dermatology* 2017; Vol. 44, issue 7:774-82. [CENTRAL: CN-01458975] [Europe PMC free article] [Abstract]
26. Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jun 01;12(6):s73-6.
27. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 791–799. [PubMed] [Google Scholar]
28. Gold LS, Cruz A, Eichenfield L, Tan J, Jorizzo J, Kerrouche N, et al. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized,

- vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hyclate 100 mg. *Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner* 2010;85(2):94-104. [CENTRAL: CN-00743300; MEDLINE: ] [Abstract] [Google Scholar]
29. Dréno B, Bissonnette R, Gagné-Henley A, Barankin B, Lynde C, Kerrouche N, et al. Prevention and reduction of atrophic acne scars with adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel in subjects with moderate or severe facial acne: results of a 6-month randomized, vehicle-controlled trial using intra-individual comparison. *American Journal of Clinical Dermatology* 2018;19(2):275-86. [CENTRAL: CN-01572577] [Europe PMC free article] [Abstract] [Google Scholar]
  30. Del Rosso JQ. Topical therapy for acne in women: is there a role for clindamycin phosphate-benzoyl peroxide gel? *Cutis*. 2014;94:177–182. [PubMed] [Google Scholar]
  31. Kawashima M, Yamada M, Parish C. Clindamycin 1%/benzoyl peroxide 3% gel, a new topical combination product, is effective in Japanese patients with acne vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology* 2013;133:S160. [CENTRAL: CN-01026775] [Google Scholar]
  32. Thielitz A, Lux A, Wiede A, et al. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):789–796. Epub 2014 Nov 14. [PubMed] [Google Scholar]
  33. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. Baldwin H.J *Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Sep;13(9):26-32. Epub 2020 Sep 1. PMID: 33133338 Free PMC article. Review
  34. NCT00688064. Adapalene-BPO gel associated with doxycycline hyclate 100 mg in the treatment of severe acne vulgaris (ACCESS I). [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00688064](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00688064) (first received 28 May 2008).
  35. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:945–73. [PubMed] [Google Scholar]
  36. Del Rosso JQ. Oral Doxycycline in the Management of Acne Vulgaris: Current Perspectives on Clinical Use and Recent Findings with a New Double-scored

- Small Tablet Formulation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 May;8(5):19-26. PMID: 26029331; PMCID: PMC4445892.
37. Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, Powala C, Ashley R. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol*. 2003 Apr; 139(4) :459-64. doi: 10.1001/archderm.139.4.459. PMID: 12707093.
  38. Moore A, Ling M, Bucko A, Manna V, Rueda MJ. Efficacy and Safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. *J Drugs Dermatol*. 2015 Jun;14(6):581-6. PMID: 26091383.
  39. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S; Differin Study Group. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed*. 2005 May-Jun;4(3):138-46. doi: 10.1111/j.1540-9740.2005.04279.x. PMID: 15891249.
  40. Kircik LH. Anti-Inflammatory Dose Doxycycline Plus Adapalene 0.3% and Benzoyl Peroxide 2.5% Gel for Severe Acne. *J Drugs Dermatol*. 2019 Sep 1;18(9):924-927. PMID: 31524349.
  41. Thompson KG, Rainer BM, Antonescu C, et al. Minocycline and its impact on microbial dysbiosis in the skin and gastrointestinal tract of acne patients. *Ann Dermatol*. 2020;32:21-30. Google Scholar.
  42. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther*. 2005;27:1329–1342. [PubMed] [Google Scholar].
  43. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(2):40–47. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
  44. Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M, Bangash AR. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26:64–67. [PubMed] [Google Scholar].
  45. Kim JE, Park AY, Lee SY, Park YL, Whang KU, Kim HJ. Comparison of the Efficacy of Azithromycin Versus Doxycycline in Acne Vulgaris: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Dermatol*. 2018

- Aug;30(4):417-426. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.417. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30065581; PMCID: PMC6029975.
46. Del Rosso JQ. SARECYCLINE AND THE NARROW-SPECTRUM TETRACYCLINE CONCEPT: Currently Available Data and Potential Clinical Relevance in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Oct;13(10):45-48. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33584958; PMCID: PMC7840093.
  47. Del Rosso JQ, Stein Gold L, Baldwin H, Harper JC, Zeichner J, Obagi S, Graber E, Jimenez X, Vicente FH, Grada A. Management of Truncal Acne With Oral Sarecycline: Pooled Results from Two Phase-3 Clinical Trials. *J Drugs Dermatol*. 2021 Jun 1;20(6):634-640. doi: 10.36849/JDD.2021.6204. PMID: 34076386.
  48. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63(2):196-205. [PUBMED: 17214828] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
  49. Harmer B, Lee S, Duong TVH, Saadabadi A. Suicidal Ideation. 2021 Aug 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33351435.
  50. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020 Aug;13(8):885-897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32744074.
  51. Chandrasekaran S, De Sousa JFM, Paghdar S, Khan TM, Patel NP, Tsouklidis N. Is Isotretinoin in Acne Patients a Psychological Boon or a Bane: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Aug 2;13(8):e16834. doi: 10.7759/cureus.16834. PMID: 34513424; PMCID: PMC8407467.
  52. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*. 2015 Jun 22;5(2):222-7. doi: 10.5498/wjpv.v5.i2.222. PMID: 26110123; PMCID: PMC4473493.
  53. Webster GF Md. Isotretinoin: Mechanism of Action and Patient Selection. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2015 Sep;34(5 Suppl):S86-8. DOI: 10.12788/j.sder.2015.0163. PMID: 26625253.

54. Fallah, H. and Rademaker, M. (2021), Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol*, 60: 451-460. <https://doi.org/10.1111/ijd.15089>.
55. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis*. 1995;55:165–168. [PubMed] [Google Scholar].
56. Xu Y, Deng Y. Ablative Fractional CO2 Laser for Facial Atrophic Acne Scars. *Facial Plast Surg*. 2018 Apr;34(2):205-219. doi: 10.1055/s-0037-1606096. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29304516.
57. Mu YZ, Jiang L, Yang H. The efficacy of fractional ablative carbon dioxide laser combined with other therapies in acne scars. *Dermatol Ther*. 2019 Nov; 32(6):e13084. doi: 10.1111/dth.13084. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31496020.
58. Bhargava S, Kroumpouzou G, Varma K, Kumar U. Combination therapy using subcision, needling, and platelet-rich plasma in the management of grade 4 atrophic acne scars: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug;18(4):1092-1097. doi: 10.1111/jocd.12935. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924301.
59. Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi CC, Dimitri S, Nabhan AF, Layton AM. Interventions for acne scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 3;4(4):CD011946. doi: 10.1002/14651858.CD011946.pub2. PMID: 27038134; PMCID: PMC7069546.
60. Kell DB et al The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. *Front Immunol* 2020 May 28;11:1221.
61. Conneely OM Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr* 2001 Oct;20(5 Suppl):389S-395S; discussion 396S-397S.
62. Legrand D et al Lactoferrin and host defence: an overview of its immunomodulating and anti-inflammatory properties. *Biometals* 2004 Jun;17(3):225-9.
63. M.C. Ammons Lactoferrin: A bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofouling*. 2013 Apr; 29(4): 443–455.
64. Chang H et al A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2017 Jun;56(6):686-690.
65. Niren NM, Torok HM The Nicamide Improvement in Clinical Outcomes Study (NICOS): results of an 8-week trial. *Cutis* 2006 Jan;77(1 Suppl):17-28.

66. A S Prasad et al Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. JAMA 1978 Nov 10;240(20):2166-8.
67. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. Clin Dermatol. 2010 Jan-Feb;28(1):17-23. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.006. PMID: 20082945.
68. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? Br J Dermatol. 2015 Jul;172 Suppl 1:37-46. doi: 10.1111/bjd.13681. PMID: 25627824.
69. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, et al. Light therapies for acne. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. [DOI: 10.1002/14651858.CD007917.pub2] [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
70. Nouri K, Ballard CJ. Laser therapy for acne. Clin Dermatol. 2006 Jan-Feb;24(1):26-32. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.10.020. PMID: 16427503.
71. Araviiskaia E, Dreno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 926–935.

